

Mafalda Marques Cirne Machado Carvalho

Úlcera péptica: Etiopatogenia, diagnóstico, aspetos clínicos e tratamento

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, Outubro de 2013

Mafalda Marques Cirne Machado Carvalho

Úlcera péptica: Etiopatogenia, diagnóstico, aspetos clínicos e tratamento

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências Da Saúde

Porto, Outubro de 2013

Mafalda Marques Cirne Machado Carvalho

Úlcera péptica: Etiopatogenia, diagnóstico, aspetos clínicos e tratamento

Assinatura do aluno

Data de Aprovação

(Prof. Doutora Joana Queiroz Machado)

“Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para
obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas.”

Resumo

A úlcera péptica é uma doença do trato gastrointestinal caracterizada por lesão da mucosa na presença de ácido e pepsina, como consequência de uma ação corrosiva da hipersecreção de ácido gástrico no tecido, causada por um desequilíbrio entre o sistema protetor da mucosa e fatores agressores. A infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* e os anti-inflamatórios não esteroides são considerados os principais fatores de risco no desenvolvimento desta patologia. A endoscopia digestiva alta é um método que se tem mostrado bastante eficaz no diagnóstico de úlceras pépticas pois permite a observação macroscópica da lesão e diagnóstico histológico e/ou microbiológico. O tratamento mais indicado passa pela administração de inibidores da bomba de prótons concomitantemente com terapia antibacteriana para a erradicação da infecção, se presente. Esta monografia tem como objetivo rever as características, nomeadamente a etiopatogenia, diagnóstico, aspeto clínico e tratamento, de uma doença que continua a afetar grande parte da população mundial.

Palavras-Chave: Úlcera péptica, *Helicobacter pylori*, Anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs), Inibidores da bomba de prótons (IBPs), úlcera hemorrágica, úlcera perfurada, obstrução crónica.

Abstract

Peptic ulcer disease is a gastrointestinal mucosal injury characterized by the presence of acid and pepsin, as a consequence of corrosive action of gastric acid hypersecretion tissue caused by an imbalance between the protective system of the mucosa and the aggressive factors. Infection with *Helicobacter pylori* and anti-inflammatory drugs are considered the main risk factors in the development of this pathology. Upper gastrointestinal endoscopy has proven quite effective in the diagnosis of peptic ulcers as it provides a macroscopic observation of the lesions and an histological and / or microbiological diagnosis. The most common treatment involves the administration of proton pump inhibitors concomitantly with antibacterial therapy for the eradication of infection, if present. This monograph aims to review the characteristics, including etiology, diagnosis, clinical aspect and treatment of a disease that continues to affect people worldwide.

Key Words: Peptic ulcer disease, *Helicobacter pylori*, Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), Proton pump inhibitors (PPIs), Bleeding ulcer, Perforated ulcer, Chronic obstruction.

Índice

I. Introdução – Úlceras Pépticas.....	1
II. O Estômago e o Duodeno.....	5
1. Prostaglandinas	10
III. Etiologia.....	13
1. <i>Helicobacter pylori</i>	13
2. AINEs.....	19
IV. Fatores de Risco: Álcool e Tabaco	24
V. Diagnóstico.....	25
1. História Clínica.....	25
2. Exames Complementares de Diagnóstico	26
i. Esofagogastroduodenoscopia/ Endoscopia Digestiva Alta	26
ii. Detecção da Infecção por <i>H. pylori</i>	28
VI. Tratamento	34
1. Terapêutica Farmacológica	34
i. Terapêutica farmacológica para reduzir a produção/ ação de ácido gástrico .	35
a). Antiácidos.....	35
b). Antagonistas dos recetores H ₂	36
c). IBPs	37
ii. Fármacos Protetores da Mucosa.....	38
a). Quelato de Bismuto	38
b). Sucralfato.....	38
c). Misoprostol.....	39
iii. Erradicação da bactéria <i>H. pylori</i>	39
iv. Controvérsia.....	43
2. Cirurgia.....	44
i. Complicações Cirúrgicas.....	45
VII. Complicações Associadas e Abordagem Terapêutica	45
1. Úlceras Pépticas Hemorrágicas	45
2. Úlcera Péptica Perfurada	52
3. Obstrução Crónica.....	54
VIII. Conclusão	56
IX. Bibliografia	57

Índice de Figuras

Figura 1: Fatores que levam ao desenvolvimento de úlceras pépticas (desequilíbrio entre os fatores protetores da mucosa – a verde - e os fatores agressores – a amarelo) (adaptada de http://www.jhmicall.org).	1
Figura 2: Úlcera Gástrica (adaptada de http://www.jhmicall.org).	1
Figura 3: Úlcera Duodenal (adaptada de http://www.jhmicall.org).	1
Figura 4: Camadas musculares e anatomia interna do estômago (<i>in</i> Seeley, Stephen e Tate, 2003).	6
Figura 5: Microfotografia de glândulas gástricas (<i>in</i> Seeley, Stephen e Tate, 2003).	6
Figura 6: Seção da parede do estômago (<i>in</i> Seeley, Stephen e Tate, 2003).	6
Figura 7: Produção de HCl pelas células parietais das glândulas gástricas (<i>in</i> Seeley, Stephen e Tate, 2003).	7
Figura 8: Duodeno e Pâncreas (<i>in</i> Seeley, Stephens e Tate, 2003).	10
Figura 9: Produção de amônia pela hidrólise da ureia.	14
Figura 10: Divisões principais e Subdivisões do gene VacA (Polk e Peek, 2010).	14
Figura 11: Cascata da carcinogênese: evolução de uma gastrite para neoplasia maligna.	18
Figura 12: Esquema da ação das enzimas COX-1 e COX-2 e da inibição por AINEs (Rang <i>et al.</i> , 2007).	20
Figura 13: <i>Guidelines</i> para o diagnóstico de úlceras pépticas (Ramakrishnan e Salinas, 2007).	26
Figura 14: Imagem ilustrativa de uma endoscopia (adaptada de http://www.jhmicall.org).	27
Figura 16: Endoscopia para diagnóstico de úlceras gástricas (adaptado de http://www.jhmicall.org).	28
Figura 15: Endoscópio (adaptado de http://www.jhmicall.org).	28
Figura 17: Endoscopia para diagnóstico de úlceras gástricas (adaptado de http://www.jhmicall.org).	28
Figura 18: Secção histológica da mucosa do estômago com <i>H. pylori</i> (<i>in</i> http://www.jhmicall.org).	28
Figura 19: Teste Respiratório de Ureia (UBT) (adaptado de http://www.jhmicall.org).	30
Figura 20: Úlcera Hemorrágica Ativa (A: imagem endoscópica) (adaptado de http://www.jhmicall.org).	45

Figura 21: Prevalência e risco de hemorragia recorrente; A – base limpa; B- zona lisa; C- coágulo aderente; D- vaso sanguíneo visível; E- hemorragia ativa. (adaptado de http://www.jhmicall.org).	50
Figura 22: Úlcera Péptica Perfurada (adaptado de http://www.jhmicall.org).	50

Índice de Tabelas

Tabela 1: Funções da Acetilcolina, Gastrina e da Histamina (Rang <i>et al.</i> , 2007).	8
Tabela 2: Funções da Secretina, PIG e Colecistoquinina (Rang <i>et al.</i> , 2007).	9
Tabela 3: Características COX 1 e 2 (Rang <i>et al.</i> , 2007; Ricciotti e FitzGerald, 2011).	21
Tabela 4: Testes para a detecção da infecção por <i>H. pylori</i>	32
Tabela 5: Resumo do Tratamento da infecção por <i>Helicobacter pylori</i> (Brunton, Chabner e Knollmann., 2012).	41
Tabela 6: Estratificação de risco Glasgow-Blatchford Score (Stanley, 2012).	48
Tabela 7: Estratificação de risco Rockall Score (Wang <i>et al.</i> , 2013).	49

Abreviaturas

AA – Ácido araquidónico

AAS – Ácido acetil salicílico

AINEs – Anti-inflamatórios não esteroides

ARH₂ – Antagonistas dos recetores H₂

babA2 – *Blood group antigen-binding adhesion 2*

cagA – *Cytotoxin associated gene A*

COX – Ciclooxigenase

COXIBs – Compostos com inibição seletiva para COX-2

EDA – Endoscopia digestiva alta

GI – Gastrointestinal

H. pylori – *Helicobacter pylori*

IBPs – Inibidores da bomba de prótons

IgE – Imunoglobulina E

IL – Interleucina

IV – Intravenoso

PG - Prostaglandina

PGI – Pepsinogénio I

PGII – Pepsinogénio II

PIG – Polipéptido inibidor gástrico

SNC – Sistema nervoso central

TNF-alfa – Fator de necrose tumoral alfa

vacA – Citotoxina vacuolar A

I. Introdução – Úlceras Pépticas

A úlcera péptica é uma doença do trato gastrointestinal caracterizada por lesão da mucosa na presença de ácido e pepsina, como consequência da ação corrosiva resultante da hipersecreção de ácido gástrico na mucosa, causada por um desequilíbrio entre o sistema protetor da mucosa e fatores agressores (Figura 1), como será mais aprofundado posteriormente. Esta lesão ocorre maioritariamente na pequena curvatura estômago (Figura 2) e na parte proximal do duodeno (Figura 3), podendo também desenvolver-se na zona inferior do esófago, na zona distal do duodeno ou no jejuno (Ramakrishnan e Salinas, 2007).

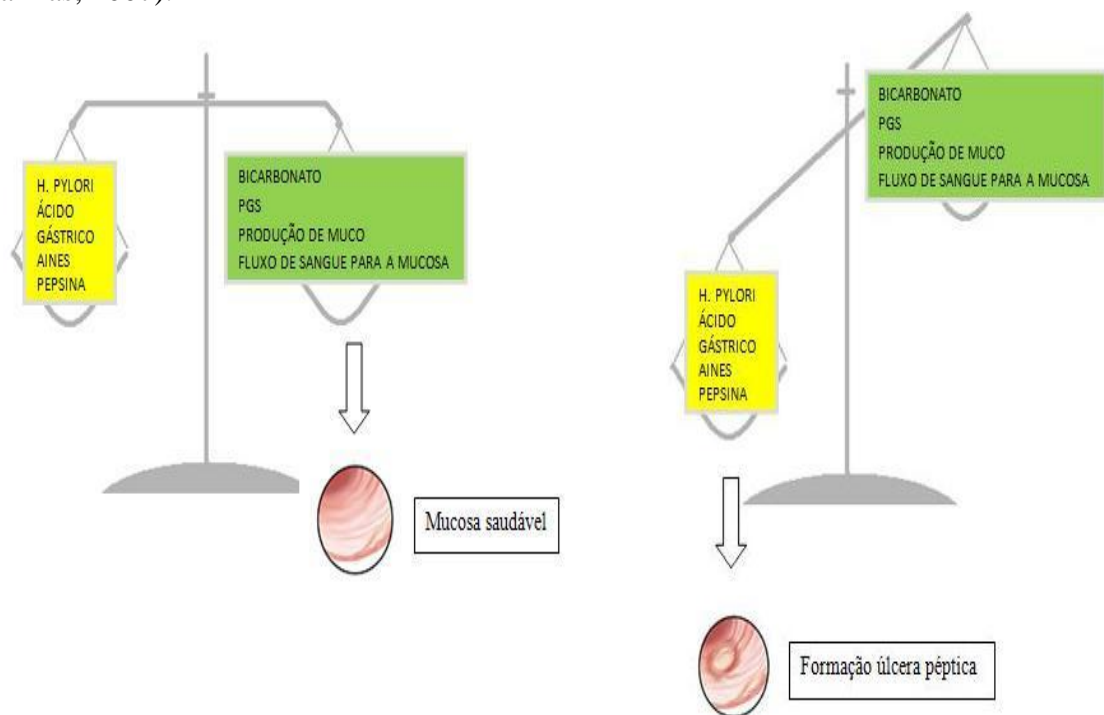


Figura 1: Fatores que levam ao desenvolvimento de úlceras pépticas (desequilíbrio entre os fatores protetores da mucosa – a verde - e os fatores agressores – a amarelo) (adaptada de <http://www.jhmicall.org>).

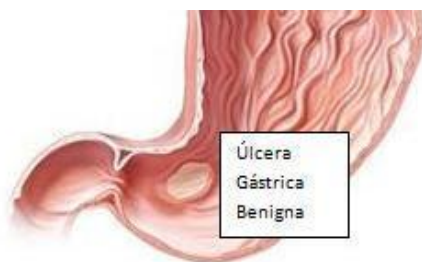


Figura 2: Úlcera Gástrica (adaptada de <http://www.jhmicall.org>).

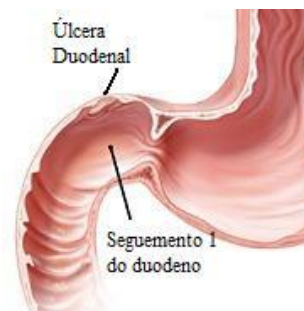


Figura 3: Úlcera Duodenal (adaptada de <http://www.jhmicall.org>).

Hoje em dia são conhecidos alguns fatores que condicionam o aparecimento de úlceras pépticas, nomeadamente a infeção pela bactéria *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) e o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Sabe-se ainda que o tabaco, o álcool, uma dieta rica em alimentos picantes, chá, refrigerantes e café e o stress, são fatores de risco para o desenvolvimento de úlceras pépticas. O fator etiológico mais comum é a presença da bactéria *H. pylori*, a qual é também responsável pela recorrência ulcerosa. No passado, a úlcera péptica foi considerada uma doença crónica com ciclos repetidos de cura/remissão e recorrência. O tratamento assentava principalmente na erradicação da bactéria, conduzindo à diminuição da sua prevalência. Contudo, existem úlceras pépticas não associadas a *H. pylori* ou AINEs (úlceras pépticas de causa idiopática). A intervenção neste tipo de úlceras de causa desconhecida é mais difícil e acarreta custos mais elevados em comparação com tratamento de úlceras de causa concreta e previamente estabelecida (Arakawa *et al.*, 2012).

Esta patologia é relativamente frequente, sendo que aproximadamente 10% da população apresenta sintomas relacionados com ela. Em 25% destes casos os pacientes desenvolvem complicações graves, sendo necessária assistência a nível hospitalar. A úlcera duodenal é o tipo de úlceras mais frequente e afeta predominantemente indivíduos do sexo masculino. Pelo contrário, úlceras gástricas afetam tanto o sexo masculino como o feminino, apesar de ocorrerem com menos frequência na população geral. As úlceras duodenais afetam maioritariamente indivíduos entre os 55 e os 65 anos, enquanto as gástricas afetam, em média, homens com 25 anos e mulheres com 45 anos de idade. Calcula-se que aproximadamente 50% da população adulta, 20% das crianças menores de 10 anos e que 80% dos idosos de idade superior a 70 anos, se encontram infetados com a bactéria *H. pylori*. Cerca de 25% das pessoas que fazem terapêuticas prolongadas com AINEs podem vir a desenvolver algumas complicações, sendo que 50 a 80% dos casos de hemorragias digestivas atendidas nos hospitais estão relacionadas com o uso prévio de AINEs (López, Pozo e Gutiérrez, s.d.).

A sintomatologia associada ao desenvolvimento deste tipo de lesões é variada e alarmante. Os sintomas típicos incluem a manifestação de dor epigástrica, aliviada ou agravada com refeições (que geralmente caracterizam a úlcera duodenal ou gástrica, respetivamente) que pode também ocorrer durante a noite, dispepsia, vômitos, perda de apetite, intolerância a alimentos gordurosos, sendo que estes últimos ocorrem menos

frequentemente. A anemia, hematemese e melenas sugerem hemorragia. A ocorrência de vômitos logo após as refeições sugere possível obstrução gástrica e a anorexia ou perda de peso podem ser indicadores do desenvolvimento de cancro. A presença de uma dor abdominal superior irradiada para o dorso pode sugerir penetração dos tecidos inflamados para órgãos adjacentes e uma dor severa e disseminada pode associar-se a perfuração da úlcera (Ramakrishnan e Salinas, 2007).

Antecedentes pessoais de úlcera péptica estão geralmente associados ao uso crónico de AINEs, pelo que antes de prescrever estes fármacos deve avaliar-se a presença de patologia do trato gastrointestinal. A coadministração de inibidores da bomba de prótons (IBPs) reduz a proporção de complicações gástricas e duodenais associadas à toma de AINEs e aspirina em baixas doses. É recomendado que os IBPs sejam administrados concomitantemente com AINEs e/ ou aspirina em doentes com fatores de risco de desenvolvimento de úlceras, nomeadamente a idade avançada, história prévia de úlceras ou complicações, e o uso concomitante de aspirina, anticoagulantes, e/ou anti-plaquetários, sendo a história prévia de úlcera péptica o fator mais fortemente associado ao desenvolvimento de úlceras. (Amano *et al.*, 2011).

A pesquisa epidemiológica de úlceras pépticas sem complicações é metodologicamente difícil e não é isenta de erros. Uma das causas para essa dificuldade é o curso da doença, de intensidade mutável e a presença de períodos de remissão e recaídas de durações variáveis. Um outro problema surge devido a alterações de critérios de diagnóstico ao longo do tempo. Inicialmente baseou-se apenas na avaliação clínica passando depois a requerer, adicionalmente, exames radiológicos e mais tarde a gastroscopia, que nos dias de hoje constitui o método de diagnóstico de eleição. Por este motivo torna-se difícil uma avaliação correta da incidência desta patologia ao longo dos anos. Um outro problema que afeta a precisão da pesquisa epidemiológica da doença é a presença de agentes farmacológicos, como os IBPs, que conduziram a uma diminuição do número de doentes hospitalizados para o tratamento de úlceras pépticas (Wysocki *et al.*, 2011). O diagnóstico baseia-se, portanto, na história clínica e na realização de endoscopia digestiva alta (EDA). Um dos problemas associados à clínica deve-se ao facto de nem todos os doentes apresentarem sintomatologia abdominal, nomeadamente os idosos, tornando este método insuficiente para a decisão de administrar ao doente uma terapia com IBPs, como já foi referido. A EDA permite identificar e biopsar lesões ulcerosas na

mucosa gástrica e duodenal. As cicatrizes ulcerosas encontradas no estômago e no duodeno apresentam coloração esbranquiçada ou avermelhada, dobras suaves convergentes, deformidades na parede gástrica ou duodenal, epitélio regenerado e áreas de depressão. Apesar de, na teoria, este método parecer ser um método relativamente fácil na identificação de úlceras pépticas, na prática é pouco sensível e de baixa concordância, pelo que deve ser considerada em conjunto com a avaliação clínica (Amano *et al.*, 2011).

O tratamento de úlceras pépticas exige a erradicação da infecção por *H. pylori*, se presente, o que se mostra muitas vezes suficiente para a cicatrização da lesão no caso de doentes com pequenas úlceras duodenais. A administração de antagonistas dos recetores de histamina H₂ (ARH₂) ou de IBPs, durante aproximadamente quatro semanas, cicatriza a maioria das úlceras duodenais. Uma terapia de manutenção com ARH₂ ou com IBPs previne a recorrência da doença em doentes de elevado risco, mas não é geralmente recomendada em doentes cuja infecção por *H. pylori* tenha sido erradicada e que não tomem medicação anti-inflamatória não esteroide durante um período alargado de tempo.

A intervenção cirúrgica é indicada em doentes intolerantes à medicação proposta ou com fraca adesão à terapia prescrita, doentes com elevado risco de desenvolvimento de complicações associadas a esta doença, nomeadamente doentes transplantados, doentes dependentes de tratamentos com AINEs, doentes com úlceras gástricas ou duodenais de elevadas dimensões e a doentes com úlceras não passíveis de serem tratadas com a terapia habitualmente recomendada (Ramakrishnan e Salinas, 2007).

Esta monografia tem como objetivo rever as características, nomeadamente a etiopatogenia, apresentação clínica, diagnóstico e tratamento, de uma doença muito comum nos dias de hoje, a qual continua a afetar uma parte significativa da população mundial.

A recolha de informação foi efetuada através da base de dados *MEDLINE*, com interface de pesquisa Pubmed (<http://www.pubmed.com>), assim como revistas científicas onde estão publicados inúmeros artigos de revisão de extrema utilidade ao longo do curso deste trabalho.

A pesquisa bibliográfica centrou-se, maioritariamente, em artigos que permitissem responder aos objetivos propostos previamente definidos (etiopatogenia, diagnóstico, aspetos clínicos e tratamento da doença).

Os principais termos usados para a pesquisa foram: *peptic ulcer disease*, *Helicobacter pylori*, *non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)*, *protón pump inhibitors*.

II. O Estômago e o Duodeno

O estômago é um segmento dilatado do tubo digestivo e encontra-se localizado na parte esquerda do abdómen. O esófago abre-se no cárdia, através do “esfíncter” esofágico inferior. À esquerda do cárdia encontra-se o fundo e o corpo, logo a seguir, é considerado a maior região do estômago. Esta região apresenta duas curvaturas: a grande curvatura (curva para a direita) e a pequena curvatura (curva para a esquerda). À abertura entre o estômago e intestino delgado dá-se o nome de piloro, circundado pelo esfíncter pilórico (anel de músculo liso espesso) (Figura 4).

No que toca à histologia gástrica, a serosa é a camada mais externa, constituída por duas camadas (uma camada mais interna de tecido conjuntivo e uma camada externa de epitélio pavimentoso). A camada muscular compreende três túnicas: (1) túnica externa longitudinal; (2) túnica média circular; (3) túnica interna oblíqua. Mais profundamente está presente a camada submucosa e a camada mucosa (Figura 4 e 5). Quando o estômago se encontra vazio observam-se internamente pregas gástricas que permitem a distensão das camadas mucosa e submucosa.

O estômago é revestido por epitélio cilíndrico simples e as suas células epiteliais podem ser divididas em 5 grupos: (1) células mucosas da superfície (produzem muco alcalino e viscoso que cobre a superfície das células epiteliais, formando uma camada espessa, rica em mucinas, que lubrifica e protege as células da parede do estômago dos efeitos nocivos da pepsina e do ácido); (2) células mucosas do colo (produzem muco mais neutro e viscoso, mas em menor quantidade, em relação às células mucosa de superfície, uma vez que apenas produz muco na presença de alimentos no estômago); (3) células parietais, oxínticas (produzem ácido clorídrico, responsável pelo pH gástrico, e fator intrínseco – glicoproteína que se liga a vitamina B12, importante na síntese de ADN);

(4) células principais, zimogénicas (segregam pepsinogénio, armazenado nos grânulos zimogénicos, que quando entra no lúmen gástrico é convertido em pepsina pelo ácido clorídrico e pelas moléculas de pepsina já existentes); (5) células endócrinas (produzem hormonas reguladoras) (Figura 6) (Seeley, Stephen e Tate 2003).

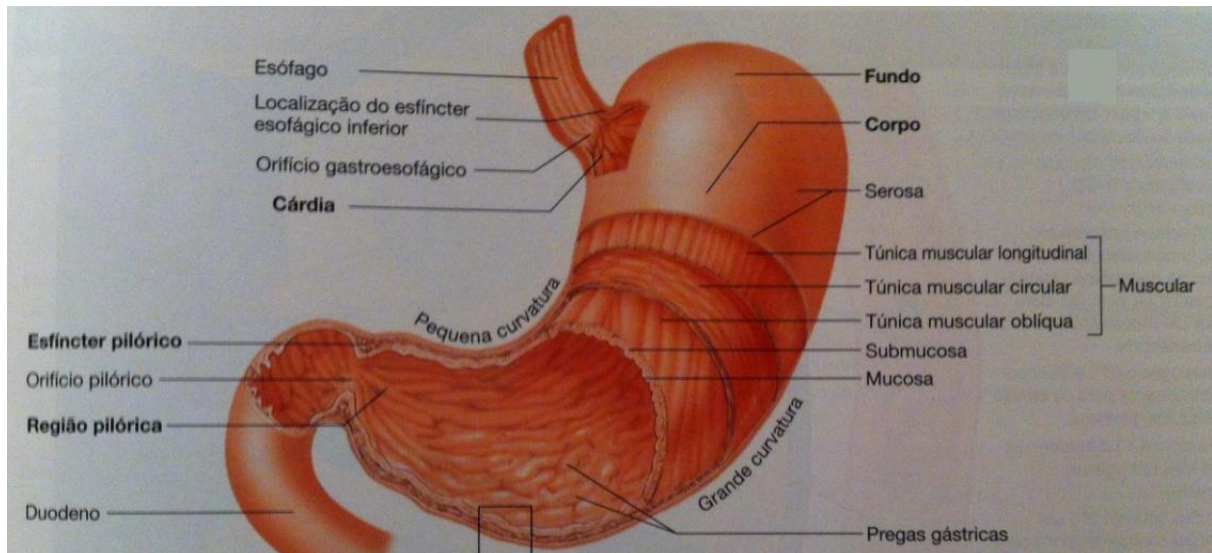


Figura 4: Camadas musculares e anatomia interna do estômago (*in* Seeley, Stephen e Tate, 2003).

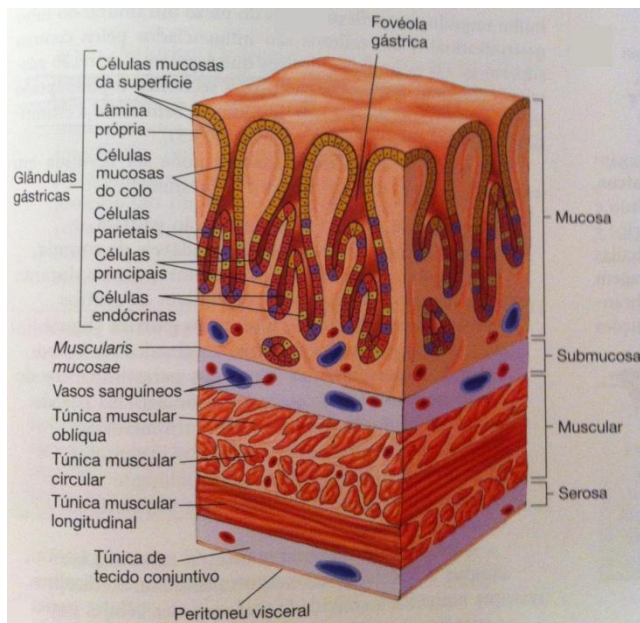


Figura 6: Seção da parede do estômago (*in* Seeley, Stephen e Tate, 2003).

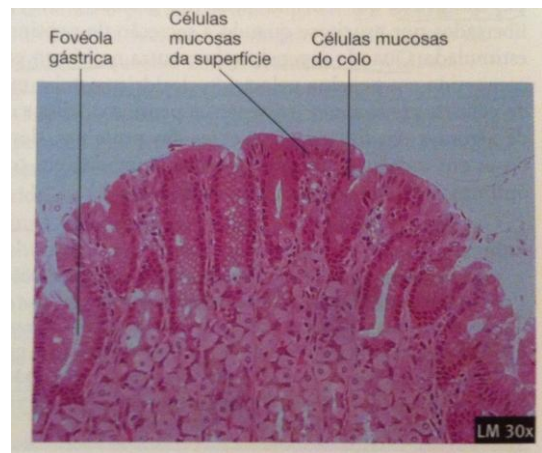


Figura 5: Microfotografia de glândulas gástricas (*in* Seeley, Stephen e Tate, 2003).

O ácido clorídrico (HCl) é responsável pela manutenção do pH gástrico, o qual se situa entre 1 e 3. O HCl inibe o crescimento bacteriano, para além de apresentar algum poder digestivo. Este pH gástrico baixo interrompe a digestão dos glúcidos, inativando a enzima amílase salivar, desnatura proteínas, o que permite às enzimas proteolíticas aceder às ligações peptídicas, e cria um meio propício à ação da pepsina.

A produção deste ácido começa (Figura 7) com a difusão do dióxido de carbono (CO_2) para a célula (1). Este reage com a água (H_2O) numa reação catalisada pela enzima anidrase carbónica (AC) (2) havendo a formação de ácido carbónico (H_2CO_3). O ácido carbónico dissocia-se em iões bicarbonato (HCO_3^-) e hidrogénio (H^+) (3). O ião bicarbonato volta à corrente sanguínea onde uma molécula de troca iónica plasmática troca HCO_3^- pelo ião cloro (Cl^-) através de um mecanismo de contra-transporte (4). O ião H^+ vai para os canais das glândulas gástricas através do mecanismo de transporte ativo (5), os iões Cl^- difundem-se com os iões H^+ (6) e alguns iões de potássio (K^+) são levados para as células por troca com iões H^+ por contra-transporte (7) (Rang *et al.*, 2007; Seeley, Stephen e Tate 2003).

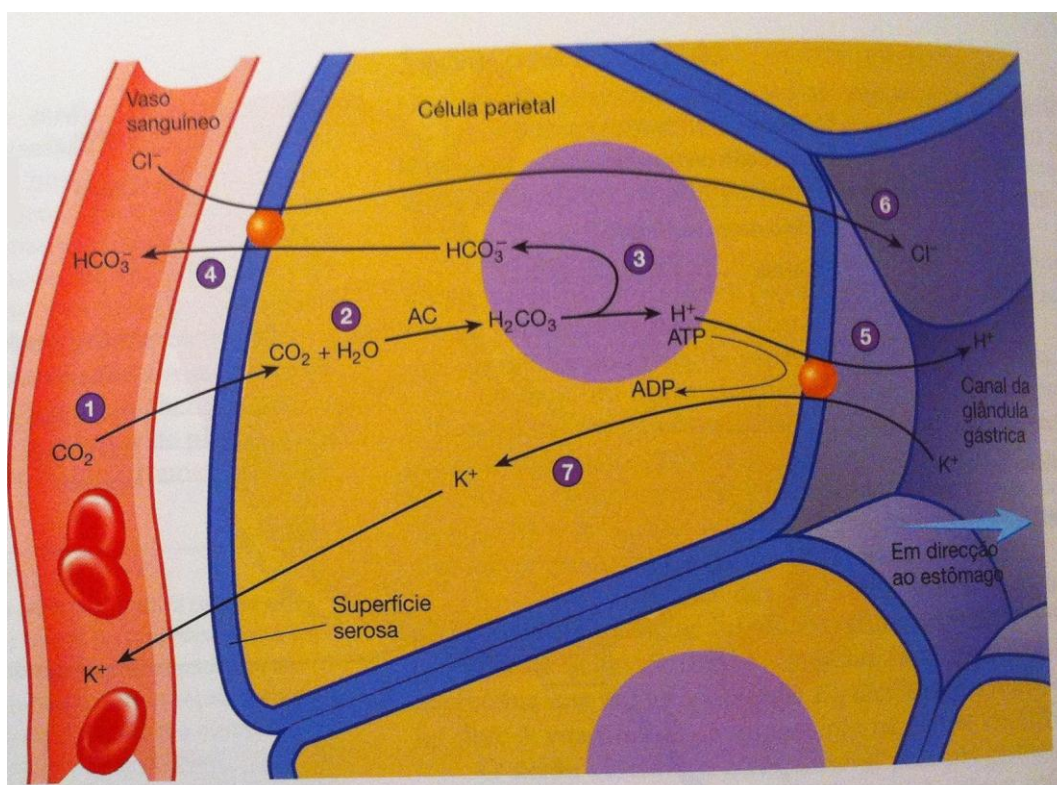


Figura 7: Produção de HCl pelas células parietais das glândulas gástricas (*in* Seeley, Stephen e Tate, 2003).

A regulação da secreção gástrica é feita por mecanismos neuronais e mecanismos hormonais e pode ser dividida em três fases principais: (1) Fase Cefálica; (2) Fase Gástrica; (3) Fase Intestinal.

- (1) Nesta fase, o sabor e o cheiro da comida, assim como a sensação tátil na boca durante a deglutição e a mastigação, estimulam os centros bulbares. Os potenciais de ação originados no bulbo do tronco cerebral percorrem o nervo vago em direção ao estômago através dos neurónios parassimpáticos aí situados. Na parede do estômago, os neurónios pré-ganglionares estimulam os pós-ganglionares no plexo intramural. Os neurónios pós-ganglionares colinérgicos, principalmente, estimulam a atividade secretora das células da mucosa gástrica. A estimulação parassimpática da mucosa conduz a libertação de acetilcolina que estimula as células parietais a produzir gastrina e histamina (Tabela 1).

Tabela 1: Funções da Acetilcolina, Gastrina e da Histamina (Rang *et al.*, 2007).

Acetilcolina	<ul style="list-style-type: none">• Aumenta atividade secretora das células parietais e principais;• Estimula células endócrinas a produzir gastrina e histamina.
Gastrina	<ul style="list-style-type: none">• Aumenta secreção gástrica de HCl e pepsinogénio;• Estimula libertação de histamina pelas células endócrinas;• Promove o esvaziamento gástrico, aumentando a sua motilidade e relaxando o esfíncter pilórico.
Histamina	<ul style="list-style-type: none">• Hormona que atua a nível das células parietais nos recetores H₂.

- (2) É durante a segunda fase que é produzido a maior quantidade de secreções gástricas, nomeadamente a gastrina, acetilcolina e histamina, cujos principais estímulos são a distensão gástrica e a presença de aminoácidos e péptidos no estômago.

(3) A terceira, e última fase, é controlada pela entrada do conteúdo gástrico no duodeno. A presença do quimo nesse local ativa mecanismos hormonais e nervosos. As soluções ácidas no duodeno levam a libertação de secretina, pelas células epiteliais endócrinas S, no sangue. A presença de ácidos gordos e de outros lípidos provocam a libertação do polipéptido inibidor gástrico (PIG), pelas células K, e colecistoquinina, pelas células I da mucosa duodenal (Tabela 2).

Tabela 2: Funções da Secretina, PIG e Colecistoquinina (Rang *et al.*, 2007).

Secretina	<ul style="list-style-type: none"> • Inibe secreção gástrica; • Estimula secreção pancreática com elevada concentração de iões bicarbonato; • Aumenta a secreção de muco; • Diminui motilidade gástrica.
Polipéptido Inibidor Gástrico (PIG)	<ul style="list-style-type: none"> • Inibe secreção gástrica; • Diminui motilidade gástrica.
Colecistoquinina	<ul style="list-style-type: none"> • Inibe secreção gástrica (moderadamente); • Estimula secreção pancreática rica em enzimas digestivas; • Diminuição da motilidade gástrica.

O duodeno (Figura 8) faz parte do intestino delgado e forma um arco de aproximadamente 180°. Apresenta duas pequenas elevações: a grande papila duodenal e a pequena papila duodenal. À primeira ligam-se o canal colédoco e o canal pancreático, formando a ampola hepatopancreática que se esvazia no duodeno e cuja abertura é regulada pelo esfíncter de Oddi. A mucosa e submucosa do duodeno apresentam pregas circulares e vilosidades, as quais apresentam células à superfície dotadas de microvilosidades que aumentam ainda mais a sua superfície de absorção. Estas formam, ao longo da superfície epitelial, uma bordadura de escova. A mucosa do duodeno é constituída por um epitélio cilíndrico simples com quatro tipos de células: (1) células de absorção (produzem enzimas digestivas e absorvem

alimentos digeridos); (2) células caliciformes (produzem muco); (3) células granulares, ou células de Paneth (células do sistema imunitário que ajudam a proteger o epitélio contra bactérias); (4) células endócrinas (produzem hormonas reguladoras).

As células epiteliais são produzidas pelas glândulas intestinais (criptas de Lieberkühn), na base das vilosidades. A camada submucosa do duodeno contém as glândulas duodenais (glândulas de Brunner) que se abrem na base das glândulas intestinais.

As glândulas duodenais, intestinais e as células caliciformes produzem uma grande quantidade de muco alcalino que exerce ação protetora da parede intestinal contra os efeitos irritantes da acidez do quimo e da ação de enzimas pancreáticas que entram no duodeno. A secreção das glândulas duodenais é estimulada pelo nervo vago, pela secretina e pela irritação da mucosa do duodeno (Rang *et al.*, 2007; Seeley, Stephens e Tate, 2003).

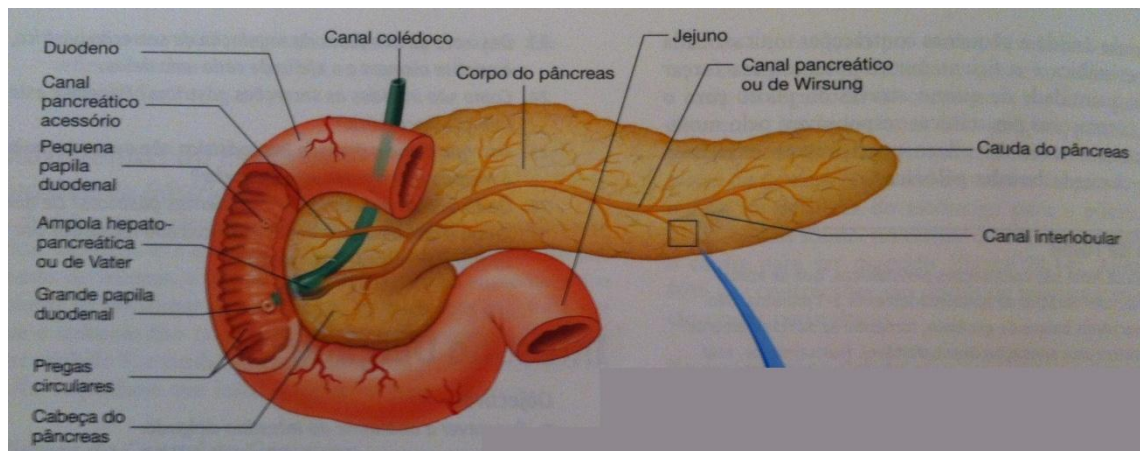


Figura 8: Duodeno e Pâncreas (*in* Seeley, Stephens e Tate, 2003).

1. Prostaglandinas

As prostaglandinas (PGs), especialmente a prostaglandina I₂ (PGI₂) e a prostaglandina E₂ (PGE₂), desempenham um papel importante na proteção da mucosa e na cura de úlceras, sendo indispensáveis para a resolução da doença, uma vez que inibem a secreção de ácido gástrico, aumentam o fluxo sanguíneo da mucosa e promovem a

secreção do muco citoprotetor (Arakawa *et al.*, 2012; Brunton, Chabner e Knollmann, 2012). A sua síntese está aumentada nos tecidos inflamados, contribuindo, assim, para o desenvolvimento dos principais sinais da inflamação aguda (Ricciotti e FitzGerald, 2001).

As prostaglandinas e o tromboxano A₂ (TXA₂) são formados após libertação de ácido araquidónico (AA) da membrana plasmática por fosfolipases. O AA sofre metabolização pelas enzimas prostaglandina G/H sintase, ou pela ciclooxigenase (COX) e respetivas sintases (Ricciotti e FitzGerald, 2011; Rang *et al.*, 2007).

Existem quatro principais prostaglandinas bioativas geradas *in vivo*: (1) a prostaglandina E₂ (PGE₂); (2) a prostaciclina (PGI₂); (3) a prostaglandina D₂ (PGD₂); (4) a prostaglandina F_{2α} (PGF_{2α}). Estas são produzidas ubiquamente e atuam como mediadores lipídicos, de forma autócrina e parácrina, com o objetivo de manter a homeostasia local no organismo.

Durante uma resposta inflamatória a produção de PGs aumenta rapidamente antes do recrutamento de leucócitos e da infiltração de células imunológicas. Assim, a produção de PGs depende da atividade das enzimas prostaglandina G/H sintases, coloquialmente conhecidas como COXs, as quais são caracterizadas como enzimas bifuncionais que contém ambas atividades de ciclooxigenase e peroxidase, e que são constituídas por duas isoformas, a COX-1 e a COX-2.

A COX-1 é responsável por funções protetoras como a citoproteção e homeostasia, enquanto a COX-2, induzida por estímulos inflamatórios, hormonas e por fatores de crescimento, é a fonte mais importante de síntese de prostanoides durante a inflamação e em doenças proliferativas, como o cancro. Contudo, ambas enzimas contribuem na síntese de prostanoides autoregadores e homeostáticos, e contribuem, também, para a libertação destes durante a inflamação.

Tanto a COX-1 como a COX-2 são alvos dos AINEs. Estes fármacos são inibidores competitivos de ambas as COXs. Os AINEs ligam-se a um local da COX inativo em apenas um dos monómeros do dímero da COX, o que é suficiente para inibir a síntese de prostanoides (Ricciotti e FitzGerald, 2011).

- (1) A PGE2 é uma das PGs mais abundantemente produzida no organismo. Em condições fisiológicas, a PGE2 é um mediador importante de muitas funções biológicas, como a regulação da resposta imunológica, pressão arterial e fertilidade, para além da integridade gastrointestinal. Na inflamação esta PGE2 tem um interesse acrescido uma vez que participa no desenvolvimento dos típicos sintomas de uma inflamação (vermelhidão, inchaço e dor). Vermelhidão e edema na zona da inflamação resultam do aumento do fluxo de sangue para o tecido inflamado através do aumento da dilatação arterial e da permeabilidade microvascular mediado pelas PGE2. O aparecimento de dor resulta da ação destas PGs nos neurónios sensoriais periféricos e no sistema nervoso central (SNC).
- (2) A PGI2 é um dos prostanoídes mais importantes, uma vez que regula a homeostasia cardiovascular. É considerada um potente vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária, adesão leucocitária e da proliferação de células do músculo liso vascular. Apresenta também ação anti-mitótica e de inibição da síntese de ADN nas células do músculo liso vascular. Para além dos seus efeitos a nível cardiovascular, esta PG é também um importante mediador do edema e da dor que acompanha um caso inflamatório agudo.
- (3) A PGD2 é um eicosanóide importante a qual é sintetizada tanto no SNC, como nos tecidos periféricos, e aparenta atuar em ambas ações inflamatórias e homeostáticas. No cérebro está envolvida na regulação do sono e em outras atividades do SNC, como a perceção de dor. Nos tecidos periféricos é maioritariamente produzida por mastócitos ativos, os quais iniciam uma resposta alérgica aguda tipo I mediada pela imunoglobulina E (IgE). A presença de um alérgeno desencadeia a produção de PGD2 em indivíduos já sensibilizados.
- (4) A PGF2 α deriva maioritariamente da COX-1 presente no sistema reprodutor feminino, desempenhando um papel importante na ovulação, na luteólise, na contração do músculo liso uterino e no início do parto. A administração de PGF2 α leva ao desenvolvimento de uma inflamação aguda e a administração de AINEs leva a uma inativação desta prostaglandina (Ricciotti e FitzGerald, 2011).

III. Etiologia

1. *Helicobacter pylori*

A *Helicobacter pylori* é uma das principais causas no desenvolvimento de úlceras pépticas gástricas, mas principalmente duodenais, e é um reconhecido fator de risco para o aparecimento de adenocarcinoma gástrico e linfoma de MALT (Amjad *et al.*, 2010; Blaser e Atherton, 2004; Suzuki *et al.*, 2012). Esta bactéria, gram negativa e microaerófila, foi encontrada pela primeira vez, em 1982, em Perth na Austrália, numa amostra de biópsia gástrica de doentes com gastrite. Foi-lhe atribuída a denominação de *Campylobacter pylori*, nome este posteriormente alterado para *Helicobacter pylori*, após uma avaliação das diferenças nas características taxonómicas desta bactéria em relação a outras *Campylobacter* (diferenças a nível da estrutura, composição de ácidos gordos celulares, quinonas respiratórias, características de crescimento, sequenciação de RNA e enzimas) (Marshall e Warren, 1984).

Ao contrário de outras *Campylobacters*, a *H. pylori* possui uma potente atividade da enzima urease, propriedade com implicações patogénicas importantes. Nos dias de hoje esta doença causa morbilidade significativa, especialmente em indivíduos mais velhos, representando um problema importante a nível da saúde mundial. A sua etiologia, tanto a nível gástrico como a nível do duodeno, é multifatorial e depende da interação do fenótipo da gastrite e das alterações fisiológicas gastroduodenais como resultado do “background” genético da bactéria *H. pylori*, de fatores ambientais e das interações da bactéria com o hospedeiro, as quais variam entre diferentes regiões (Suzuki *et al.*, 2012).

Esta bactéria é encontrada apenas no epitélio gástrico, onde os organismos tendem a aglomerar-se à volta das junções entre as células, nunca penetram as células e não são encontrados na corrente sanguínea. A sua interação com o hospedeiro tem um impacto no padrão e na severidade da gastrite e nos seus resultados clínicos (Suzuki *et al.*, 2012; Blaser e Atherton, 2004). A sua forma helicoidal e a presença de flagelos permitem à bactéria movimentar-se através do muco gástrico e a presença de adesinas confere-lhe aderência seletiva para o epitélio gástrico. Esta bactéria apresenta vários mecanismos de adaptação à presença de ácido. Quando o pH externo é menor que 6.5, abre-se um canal

específico na sua membrana celular, permitindo a entrada de ureia. A amónia, produzida pela hidrólise da ureia (Figura 9), neutraliza o periplasma, permitindo a manutenção do potencial de membrana citoplasmática (Sachs *et al.*, 2003).

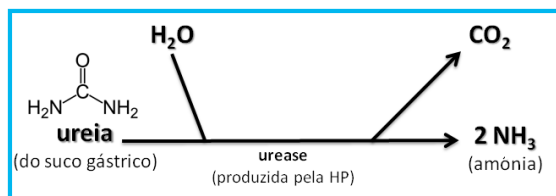


Figura 9: Produção de amónia pela hidrólise da ureia.

Os fatores de virulência da *H. pylori*, nomeadamente os produtos dos genes *cagA*, *vacA* e *babA2*, são considerados fatores de grande importância na determinação das taxas de cura (Sugimoto e Yamaoka, 2009). A citotoxina vacuolar A (*vacA*) é um fator de virulência importante. A proteína *vacA*, codificada pelo gene *vacA* polimórfico, é produzida e secretada por todas as bactérias e induz a formação de vacúolos intracelulares na linha de células epiteliais gástricas *in vitro*. É uma exotoxina que compreende duas subunidades, p33 e p55, adapta-se especificamente ao estômago, sendo ativada pelo ácido gástrico, ficando assim resistente a este e à degradação pela pepsina (Torres, McClain e Cover, 2004). O polimorfismo do gene *vacA* encontra-se distribuído em 3 regiões principais: a região sinal (s), intermediária (i), e do meio (m), cada uma dividida em 2 tipos principais: numeradas por 1 e 2 (Figura 10), as quais estão associadas de maneira diferente com diversos mecanismos de patogenicidade *in vitro* e *in vivo*.

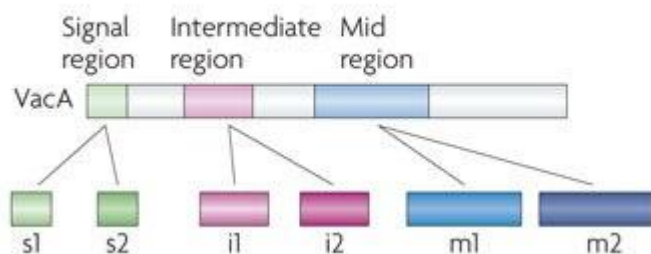


Figura 10: Divisões principais e Subdivisões do gene *VacA* (Polk e Peek, 2010).

As estirpes *vacA* s2 codificam um encurtamento do péptido N-terminal da proteína, bloqueando a atividade vacuolizadora, enquanto as estirpes *vacA* s1 encontram-se associadas à inflamação gástrica grave e a úlceras duodenais com atividade citotóxica

reforçada (Sugimoto e Yamaoka, 2009). Os tipos s1, i1 e m1 estão associados a formas mais severas de doenças causadas pela infecção por *H. pylori* (Letley *et al.*, 2003; Suzuki *et al.*, 2012). O gene *cagA* (*cytotoxin associated gene A*) é, também, um gene polimórfico que codifica uma proteína que é translocada da bactéria para o citoplasma das células epiteliais gástricas próximo da membrana plasmática. Aí sofre fosforilação dos seus resíduos de tirosina através da ação de cinases da família SRC. A proteína *cagA* interage depois com proteínas transdutoras envolvidas em cascatas de sinalização celular alterando a sua função. Este gene, dependendo da estirpe de *H. pylori*, apresenta diferentes números e tipos de ativação da fosforilação de tirosina, originando efeitos diferentes em termos de sinalização celular e diferentes riscos de doença, interagindo com várias proteínas do hospedeiro que regulam o crescimento, a motilidade e a polaridade celular (Argent *et al.*, 2004; Basso *et al.*, 2008; Higashi *et al.*, 2002). Doentes infetados com estirpes com *cagA*-negativo e genótipo *vacA* s2 respondem pior ao tratamento para erradicação da bactéria. Estes fatores de virulência aumentam a inflamação da mucosa gástrica e estão não só associados ao desenvolvimento de úlceras pépticas, como ao desenvolvimento de cancro gástrico. Estes fatores induzem citocinas pro-inflamatórias, como as interleucinas 1 e 8 (IL-1 e IL-8) e TNF-alfa (fator de necrose tumoral alfa), as quais ativam a resposta inflamatória na mucosa e/ ou a secreção de ácido gástrico (Sugimoto e Yamaoka, 2009). O polimorfismo na região m do gene *vacA* da bactéria *H. pylori* afeta o tropismo celular da toxina; o tipo m1 mostra toxicidade para uma gama mais ampla de células em relação ao tipo m2 (Suzuki *et al.*, 2012). O gene *babA2* (*Blood group antigen-binding adhesin 2*) é uma adesina que reconhece o antígeno lewis b expressos nas células epiteliais gástricas e permite a adesão da bactéria às células do epitélio gástrico (Malfertheiner *et al.*, 2007; Talarico *et al.*, 2009). Para além da sua capacidade de ativação do sistema imune inato, a *H. pylori* tem a capacidade de estimular fortemente a resposta humoral e resposta imune mediada por células. A resposta celular à infecção é do tipo Th1 e é, assim, associada a uma libertação de citocina pró-inflamatória e profunda ativação de macrófagos. Doentes com úlceras pépticas apresentam fortes respostas gástricas Th1 e Th2 aos antígenos da bactéria *H. pylori* quando comparado com doentes colonizados sem úlceras (Robinson *et al.*, 2008). Para persistir na mucosa gástrica, a bactéria tem de escapar à resposta imunológica do hospedeiro, um passo essencial para lhe conferir patogenicidade, uma vez que as úlceras e o cancro apenas ocorrem décadas após a infecção pelo microorganismo. A maioria das *H. pylori* vive à superfície do estrato celular epitelial, onde as defesas imunológicas não

accedem facilmente. Os mencionados produtos dos genes *cagA* e *vacA* diminuem a ativação das células T *in vitro*. Contudo, o principal mecanismo fisiológico nos humanos no controlo da resposta Th é através de células T reguladoras (Tregs) na mucosa gástrica infetada, juntamente com níveis elevados de citocinas imunossupressoras IL-10 e TGF- β que reduzem a resposta inflamatória (Lundgren *et al.*, 2005). As Tregs, desempenham um papel importante na tolerância imunológica (ou seja, na não-resposta a determinado antígeno) (Arosa, Cardoso e Pacheco, 2007; Kamradt e Mitchison, 2001). Estas células fazem parte de uma subpopulação de linfócitos T, que expressam a molécula CD25⁺, CTLA4 e GITR e inibem a proliferação de linfócitos, provocando tolerância a antígenos próprios e exógenos (Campbell e Ziegler, 2007; Sojka, Huang e Fowell, 2008).

Como consequência da colonização da mucosa gástrica pela *H. pylori*, a secreção de ácido gástrico é alterada, em resposta à libertação de fatores produzidos ou induzidos pela bactéria, resultando em diferentes fenótipos topográficos de gastrite e na presença de atrofia. Uma gastrite resulta de uma inflamação da mucosa gástrica, que pode resultar em complicações como o desenvolvimento de úlceras pépticas ou cancro gástrico se não tratada. É comum encontrar dispepsia e outros sintomas relacionados com a gastrite em indivíduos de qualquer faixa etária (Ebule, Longdoh e Palaheimo, s.d.).

Uma gastrite é caracterizada por uma infiltração acrescida da lâmina própria de leucócitos mononucleares (inflamação crónica) e neutrófilos polimorfonucleares (inflamação aguda). Uma infiltração de neutrófilos polimorfonucleares está associada à infeção pela *H. pylori* nos humanos.

Tanto os leucócitos mononucleares como os neutrófilos podem infiltrar o epitélio e uma inflamação aguda marcada é frequentemente acompanhada de microabcessos. Outra característica presente na gastrite crónica associada à infeção pela *H. pylori* é a presença de agregados linfóides com centros germinativos.

As alterações inflamatórias podem persistir durante todo o processo pré-canceroso, mas a sua intensidade tende a decrescer à medida que o processo avança. Inicialmente a infeção pelo *H. pylori* na mucosa gástrica, não altera a citoarquitetura das glândulas

gástricas que se mantêm bem preservadas, pelo que a gastrite se classifica como não atrófica. O resultado final dessa lesão vai depender de determinados fatores etiológicos, nomeadamente, dos fatores relacionados com o agente infeccioso, com a suscetibilidade genética do hospedeiro e dos fatores relacionados com o meio ambiente exterior. Uma gastrite não atrófica pode ser tratada através da erradicação da bactéria, caso contrário pode evoluir para umas das duas situações: ou se mantém não-atrófica, ou agravar, levando a lesões nas glândulas gástricas, que podem eventualmente desaparecer. A presença de fatores de virulência na bactéria é um dos fatores dominantes que influencia o resultado da infeção. Estirpes com *cag*-positivo, *vacA* s1m1, estão associadas a lesões pré-cancerosas e ao desenvolvimento de cancro gástrico, enquanto uma gastrite não-atrófica persistente associada a estirpes *cag*-negativo *vacA* s2m2 não apresenta risco aumentado de cancro gástrico.

A perda de tecido glandular é o primeiro passo reconhecido na cascata da carcinogénese (Figura 11). Geralmente esta perda é resultado de um processo inflamatório prolongado. Os focos da atrofia estão presentes no antro e corpo da mucosa gástrica inicialmente, podendo alargar-se com o tempo. A perda de tecido pode ser seguida de fibrose da lâmina própria. Um bom indicador do grau de atrofia é o nível de pepsinogénio I (PGI) no sangue. Este é secretado predominantemente pela mucosa oxintica que está diminuída na atrofia gástrica, pelo que os níveis de PGI diminuem concomitantemente. O pepsinogénio II (PGII) é secretado pelas glândulas foveolares na mucosa do antro e corpo gástrico. A sua secreção é estimulada pela inflamação (como a infeção pela *H. pylori*) e proliferação celular. Assim sendo, os níveis de PGI e PGII são um bom indicador de atrofia e de lesões pré-cancerosas.

A metaplasia intestinal, ou seja a alteração do tecido glandular gástrico para o epitélio do tipo intestinal, é considerada um estado avançado de atrofia, e uma condição predisponente à malignidade. Para além do tipo de metaplasia, a extensão de atrofia é outro determinante do risco de desenvolvimento de cancro gástrico.

A displasia (neoplasia intraepitelial/ neoplasia não-invasiva), que pode surgir após a metaplasia, é caracterizada por alterações significativas, tanto em termos da morfologia celular, como na sua organização arquitetural. Um epitélio displásico apresenta núcleos aumentados e hipercromáticos e as células mantêm-se dentro dos limites da membrana

basal. As mitoses são frequentes e o tecido displásico apresenta glândulas de formas irregulares, ocasionalmente bifurcadas ou ramificadas. Estas alterações exibem uma transformação gradual de uma boa diferenciação celular para uma fraca diferenciação, refletindo o risco de cancro para cada fenótipo.

O próximo passo da carcinogénese implica a penetração e migração de células neoplásicas no estroma circundante, levando ao desenvolvimento de um carcinoma invasivo (Yang, Chen e Wang, s.d.).

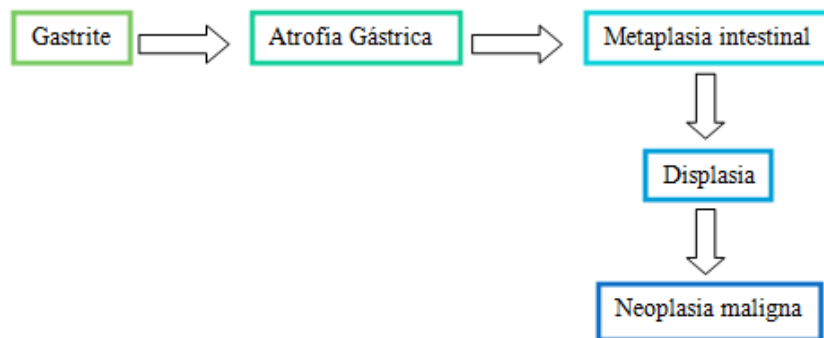


Figura 11: Cascata da carcinogénese: evolução de uma gastrite para neoplasia maligna.

A medição dos níveis serológicos de pepsinogénio I ou o rácio serológico de pepsinogénio I e pepsinogénio II são ferramentas não endoscópicas para um diagnóstico de gastrite atrófica, e os ensaios para a gastrina podem ser utilizados como indicadores do estado morfológico da parte antral da mucosa. Doentes com úlcera duodenal e infetados com *H. pylori* secretam mais ácido e libertam mais gastrina como resposta à ingestão de alimentos em relação a doentes sem esta infeção. Doentes com esta infeção têm uma resposta exacerbada de gastrina à ingestão de alimentos, reversível após a erradicação da bactéria (Hopkins, Girardi e Turney, 1996).

Contudo, o diagnóstico mais recomendado de gastrite atrófica passa por uma biópsia durante a endoscopia, enquanto que para o diagnóstico da infeção se usa o teste respiratório de ureia, marcada com ^{13}C , ou testes imunológicos para deteção de antígenos do *H. pylori* em amostras de fezes (Ebule, Langdoh e Paloheimo, s.d.).

A bactéria *H. pylori* tem obrigatoriamente de ser erradicada quando, para além desta infeção, está presente uma inflamação da mucosa gástrica ou lesões pré-cancerígenas, uma vez que estirpes virulentas desta bactéria estão intimamente relacionadas com o desenvolvimento de adenocarcinomas (Yang, Chen e Wang, s.d.).

Existe uma prevalência substancial de *H. pylori* relacionada com a idade em indivíduos assintomáticos. Indivíduos saudáveis de idade inferior a 30 anos têm prevalência de aproximadamente 10%, enquanto aqueles com idade superior a 60 têm prevalência perto dos 60%. Os fatores de risco para a infeção por *H. pylori* em indivíduos jovens incluem etnicidade, sendo mais comum em indivíduos de raça negra (Goh *et al.*, 2011; Hopkins *et al.*, 1990) e fatores socioeconómicos e de condições sanitárias nomeadamente a falta de higiene, elevada densidade de habitantes no mesmo lar e a falta de água potável. A transmissão desta infeção está, ainda hoje, pouco esclarecida. Provavelmente ocorre de pessoa para pessoa, contudo a possibilidade de transmissão através de uma fonte exógena comum não pode ser descartada. A transmissão de pessoa para pessoa através de uma endoscopia ou biópsia é possível, sendo que os gastroenterologistas têm uma prevalência aumentada (Goh *et al.*, 2011).

A erradicação da bactéria proporciona a cicatrização tanto de úlceras gástricas como de úlceras duodenais, o que sugere que a infeção por esta bactéria é um fator de risco importante no desenvolvimento de úlceras pépticas, independentemente do sítio onde estas se desenvolvem. Contudo existem outros fatores de risco associados ao desenvolvimento de úlceras pépticas como o tabaco, abuso de álcool e toma de AINEs (principalmente associado a úlceras gástricas) (Hopkins, Girardi e Turney, 1996).

2. AINEs

Como referido, outro fator de risco conhecido associado ao desenvolvimento de úlceras pépticas é a administração de AINEs.

Os AINEs são muito usados a nível mundial. Estes proporcionam alívio sintomático da dor e edema em doenças articulares crónicas, como no caso da artrite reumatoide, e em casos inflamatórios agudos (lesões desportivas, fraturas, entorses e outras lesões do tecido mole). Também proporcionam alívio no pós-operatório, dores menstruais e

dentárias, cefaleias e enxaquecas. Têm três efeitos principais, nomeadamente o efeito anti-inflamatório, efeito analgésico e antipirético. As ações farmacológicas são idênticas entre os diferentes tipos de AINEs. Contudo, estes apresentam algumas diferenças nível da sua toxicidade a nível gástrico e grau de tolerância do doente. Os AINEs tradicionais e clássicos inibem reversivelmente ambas isoenzimas, ciclooxigenase 1 e 2 (COX-1 e COX-2). Pensa-se que a ação anti-inflamatória está relacionada com a inibição da COX-2, enquanto os efeitos adversos advêm da inibição da COX-1 (Figura 12) (Rang *et al.*, 2007).

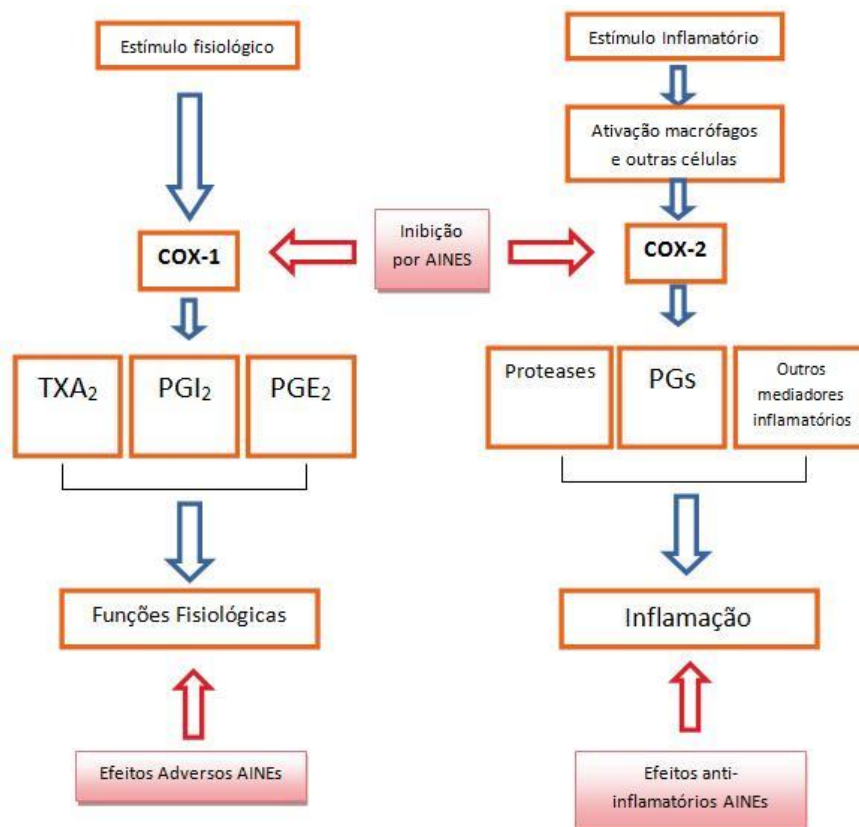


Figura 12: Esquema da ação das enzimas COX-1 e COX-2 e da inibição por AINEs (Rang *et al.*, 2007).

A ciclooxigenase-1 (COX-1) é uma enzima expressa na maioria dos tecidos, incluindo nas plaquetas. Esta enzima está envolvida na homeostasia dos tecidos, é responsável pela produção de prostaglandinas relacionadas com a citoproteção gástrica. Está relacionada com a agregação plaquetária, com a autorregulação do fluxo sanguíneo renal e com o início do parto nas mulheres.

Em contraste, a ciclooxigenase-2 (COX-2) é induzida em células inflamatórias, através de estímulos inflamatórios, hormonas ou por fatores de crescimento, quando estas são

ativadas, situação na qual as citocinas inflamatórias (IL-1, TNF-alfa) se mostram importantes. Esta enzima é a fonte mais importante da síntese de prostanoídes durante a inflamação e em doenças proliferativas, como o cancro. Contudo ambas enzimas contribuem na síntese de prostanoídes autorreguladores e homeostáticos, e contribuem também para a libertação destes durante a inflamação (Tabela 3) (Rang *et al.*, 2007; Ricciotti e FitzGerald, 2011).

Tabela 3: Características COX 1 e 2 (Rang *et al.*, 2007; Ricciotti e FitzGerald, 2011).

COX	Local em que é expressa	Função	Inibidores
1	Expressa na maioria dos tecidos.	<ul style="list-style-type: none"> • Agregação plaquetária; • Proteção GI; • Produção de prostaciclina. 	A maioria dos AINEs clássicos e alguns inibidores seletivos.
2	Induzida em vários tecidos por estímulos, incluindo fatores de crescimento, citocinas, stress oxidativo, convulsões, hipoxia cerebral. Presente no cérebro, rins e noutros tecidos.	<ul style="list-style-type: none"> • Inflamação; • Febre; • Dor; • Função renal. 	Muitos AINEs, fármacos seletivos para a COX-2 (ex: coxibs).

As principais ações dos AINEs decorrem da inibição da oxidação do ácido araquidónico pelas COXs (Rang *et al.*, 2007; Ricciotti e FitzGerald, 2011). Estas duas enzimas são bifuncionais, tendo duas atividades catalíticas distintas: A primeira, o passo da dioxigenase, incorpora duas moléculas de oxigénio na cadeia araquidónica no C11 e C15, dando origem ao endoperóxido intermediário PGG₂, altamente instável, com um grupo hidroperóxido em C15; A segunda ação inclui a função de peroxidase da enzima que converte a PGG₂ em PGH₂ com um grupo hidroxilo na C15. A partir da PGH₂ podem ser produzidas quatro PGs (a prostaglandina D₂ (PGD₂), a prostaglandina E₂ (PGE₂), a prostaglandina F₂ (PGF₂) e a prostaglandina I₂ (PGI₂)), através de diferentes

enzimas específicas (isomerases, redutases ou sintetases) (Ricciotti e FitzGerald, 2011; Cairns, 2007).

Estruturalmente, ambas isoformas são semelhantes. Ambas apresentam um longo canal hidrofóbico no qual o ácido araquidónico e outros substratos dos ácidos gordos se ligam para que a reação de oxigenação possa ocorrer.

A maioria dos AINEs inibe apenas a reação de desoxigenação inicial. Estes apresentam uma ação inibitória competitiva reversível, mas apresentam diferenças a nível do seu percurso entre si. Normalmente provocam uma rápida inibição da COX-1, enquanto a COX-2 é mais “tempo-dependente” e a inibição é geralmente irreversível.

Para bloquear as enzimas, os AINEs ocupam o canal hidrofóbico, formando pontes de hidrogénio com resíduos de arginina, prevenindo, assim, a entrada de ácidos gordos no domínio catalítico. Contudo, uma cadeia simples de aminoácidos na estrutura de entrada do canal na COX-2 resulta num grupo lateral volumoso que não é encontrado na COX-1. Este facto explica o porquê de determinados fármacos, especialmente aqueles com grupos laterais volumosos, apresentam uma seletividade para a isoforma COX-2. A aspirina é, contudo, uma exceção. Esta entra no local ativo e acetila a serina numa determinada posição inativando, irreversivelmente, a COX-1 (Rang *et al.*, 2007).

Os efeitos adversos associados ao uso desta classe de fármacos são vários e alguns bastante problemáticos. Os efeitos gastrointestinais (perfurações, hemorragias e úlceras) são a razão de um elevado número de internamentos hospitalares todos os anos (Rang *et al.*, 2007). Os seus efeitos tópicos causam erosões subcutâneas (Ramakrishnan e Salinas, 2007). Os efeitos a nível do trato gastrointestinal são bastante comuns e resultam principalmente da inibição da COX-1, responsável pela síntese de prostaglandinas que, como já foi referido anteriormente, inibem a secreção de ácido gástrico e são essenciais para a proteção da mucosa gástrica, através da estimulação da secreção de muco e bicarbonato, da proliferação celular e do aumento da circulação sanguínea da mucosa (Ramakrishnan e Salinas, 2007). Esta inibição explica o mecanismo dos efeitos da toma de AINEs na secreção pepsinogénica e no desenvolvimento de lesões a nível gastrointestinal. Os efeitos mais comuns incluem

desconforto gástrico, dispepsia, diarreia ou obstipação, náuseas e vômitos, e, em alguns casos, hemorragia gástrica e ulceração (Lanas *et al.*, 1995).

Doentes que tomam AINEs cronicamente, apesar de assintomáticos, acarretam um risco elevado de hemorragias e/ou perfuração. Este mecanismo é dependente da inibição da COX na mucosa gástrica e as lesões são visíveis tanto na administração oral, como na administração sistêmica.

A aspirina é o AINE mais antigo. Atua por inibição irreversível da COX-1 e COX-2. Para além da sua atividade anti-inflamatória, a aspirina inibe a agregação plaquetária e é clinicamente relevante no tratamento de problemas cardiovasculares. É administrada via oral e é rapidamente absorvida. Cerca de 75% é metabolizada a nível hepático e os restantes 25% são metabolizados a nível gástrico e plasmático. O ácido acetilsalicílico (AAS), sendo um ácido fraco, é protonado no ambiente ácido do estômago o que facilita a sua passagem através da mucosa. É, contudo, maioritariamente absorvido a nível do íleo, devido à extensa área de superfície das microvilosidades, e é rapidamente hidrolisado pelas esterases no plasma e nos tecidos, particularmente no fígado, levando à formação de salicilato. Este composto, por si só, apresenta ação anti-inflamatória. O tempo de semivida deste fármaco vai depender da dose administrada, mas a duração da ação não está diretamente relacionada com o tempo de semivida, devido à natureza irreversível da ação da reação de acetilação, a qual inibe a atividade da COX.

Os efeitos adversos que podem ocorrer com a dose terapêutica são, maioritariamente, hemorragias gástricas (normalmente assintomáticas e ligeiras). Com a administração de doses elevadas, a aspirina pode causar tonturas, surdez e zumbido nos ouvidos, e acidose respiratória compensada. Com doses tóxicas podem ocorrer acidose respiratória descompensada com acidose metabólica, particularmente em crianças. Se administrada concomitantemente com varfarina, a aspirina pode causar um aumento potencialmente perigoso do risco de hemorragia (Rang *et al.*, 2007).

Como foi mencionado anteriormente, é largamente aceite que o uso de AINEs está associado a uma elevada prevalência de lesões gastroduodenais. Também está provado que a presença de ácido e pepsina aumenta os potenciais efeitos lesivos desta classe de fármacos e, assim, a terapia antissecretora é geralmente prescrita como tratamento ou

prevenção de lesões induzidas por AINEs. A aspirina e outros AINEs não-salicilados também aumentam e potenciam a secreção de ácido gástrico por estimulação da histamina, sugerindo que o aumento da secreção gástrica de ácido participa na patogênese de lesões da mucosa gastroduodenal induzidas por AINEs (Lanas *et al.*, 1995).

Os compostos com uma inibição seletiva para a COX-2 (COXIBs) são uma opção bastante apelativa, uma vez que se pensa que os efeitos adversos provocados pela administração de AINEs estão relacionados com a inibição da COX-1 (Cairns, 2007). Contudo a expectativa destes virem a transformar o tratamento de patologias inflamatórias sofreu um abalo negativo uma vez que o seu uso está associado a um aumento do risco de problemas cardiovasculares (Rang *et al.*, 2007).

IV. Fatores de risco: Álcool e Tabaco

Os estudos demonstram a dependência de álcool e nicotina como fatores de risco no desenvolvimento de úlceras pépticas (Goodwin e Stein, 2002; Levenstein, Kapan e Smith, 1997).

O fumo do cigarro tem um impacto direto na formação, severidade e recorrência de úlceras, sendo considerado um fator de risco no desenvolvimento destas. Em indivíduos fumadores, as úlceras são mais prevalentes, menos propícias à cura e mais propícias a causar uma morte prematura em comparação com indivíduos não fumadores. Para além disso, foi estabelecida uma associação entre o fumo do tabaco e o aparecimento de infeção por *H. pylori*, assim como um aumento de risco do consumo de álcool e a toma de medicamentos não sujeitos a receita médica, o que consequentemente leva a um aumento do risco de aparecimento de úlceras pépticas. Os cigarros contêm nicotina, substância que aumenta a probabilidade do aparecimento de úlceras através do aumento da produção de ácido gástrico no estômago e da diminuição da proteção do muco nesse local.

Fumar (1) reduz a quantidade de bicarbonato no duodeno, causando problemas na neutralização do ácido; (2) diminui a quantidade dos fatores de crescimento da epiderme; (3) causa lesões resultantes do aumento da produção de radicais livres nos

tecidos; (4) reduz a atividade da enzima óxido nítrico sintase, que em conjunto com a presença de radicais livres, conduz à diminuição do fluxo sanguíneo da mucosa aumentando o risco de morte celular da mucosa gástrica (Ainsworth *et al.*, 1993; Isenberg *et al.*, 1987; Ko e Cho, 2000).

Por sua vez, o álcool (1) leva à produção de radicais livres no organismo; (2) estimula a secreção gástrica de ácido e apresenta simultaneamente uma grande ação antibacteriana (assim, considera-se que o consumo moderado de álcool pode também desempenhar um papel preventivo no aparecimento de úlceras pépticas, uma vez que previne a infecção pela bactéria *H. pylori* ou ajuda na sua erradicação). Pelo contrário, o seu consumo excessivo provoca lesões no revestimento do estômago (Brenner *et al.*, 1999).

Sabe-se que o ato de fumar e a dependência do álcool está relacionado com distúrbios mentais, logo pensa-se que haja aqui uma relação entre estes distúrbios e o desenvolvimento de úlceras pépticas. Foram feitos estudos que demonstram que doentes com problemas de ansiedade e distúrbios humorais apresentam uma maior probabilidade de desenvolvimento de problemas gastrointestinais, nomeadamente de úlceras pépticas, quando comparados com a população geral (Aro *et al.*, 2006; Grant *et al.*, 2004; Hasin *et al.*, 2005; Heiligenstein e Smith, 2006; Ko e Cho, 2000).

V. Diagnóstico

1. História Clínica

Como já foi referido anteriormente, o diagnóstico da úlcera péptica é indispensável para o sucesso do tratamento a prescrever. É importante conhecer a história clínica do doente e proceder ao exame físico. É necessário interrogar acerca da sintomatologia do doente e em que contexto aparece, desde quando sente os sintomas, em que situações os sintomas se agravam ou aliviam, em que alturas do dia são mais frequentes, o modo de aparecimento (se súbito ou progressivo) e quanto tempo duram. O esquema seguinte (Figura 13) descreve um conjunto de *guidelines* proposto para o diagnóstico de úlceras pépticas. O reconhecimento do quadro clínico do doente é indispensável para o sucesso da terapêutica a aplicar (Ramakrishnan e Salinas, 2007).

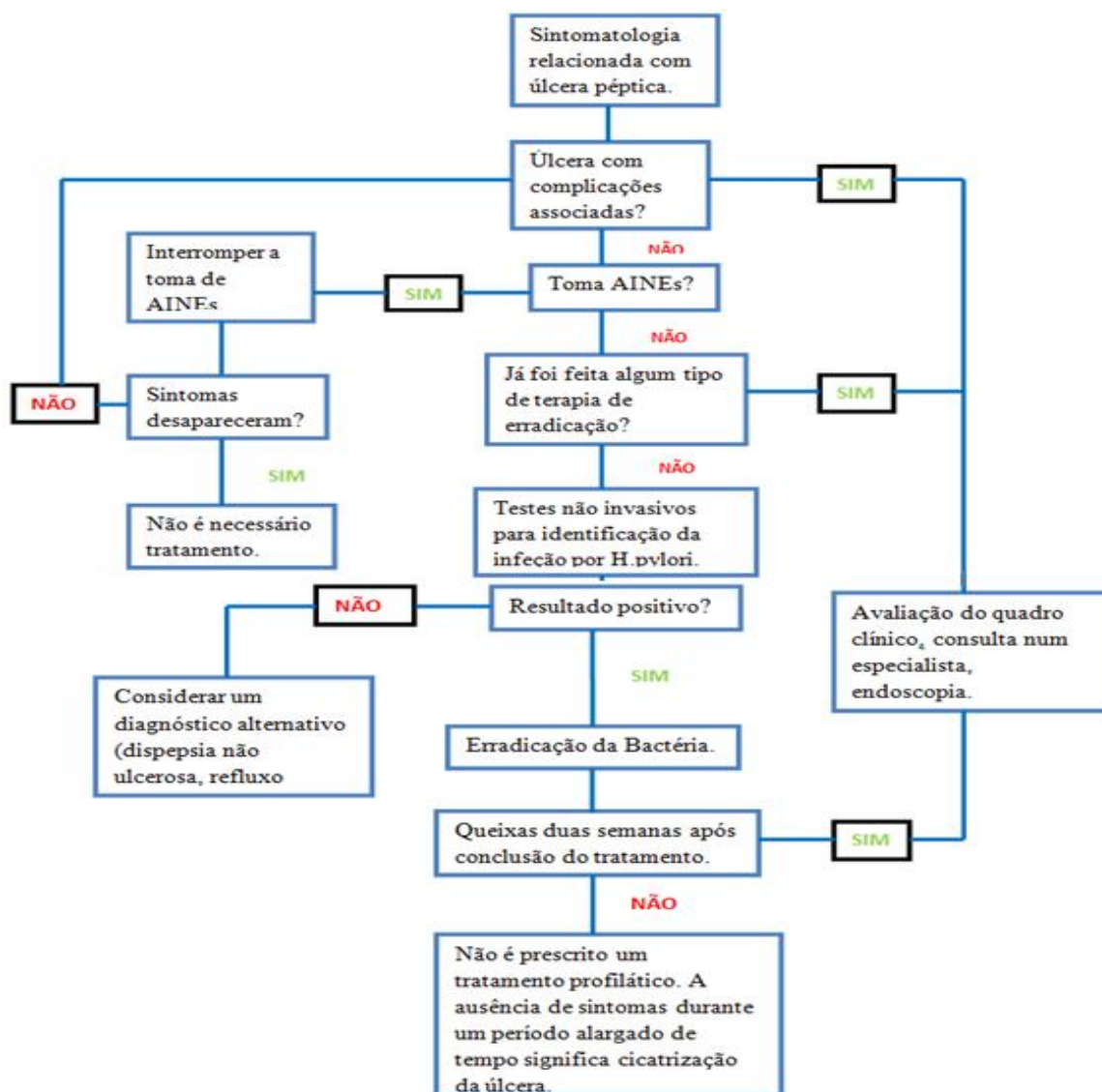


Figura 13: *Guidelines* para o diagnóstico de úlceras pépticas (Ramakrishnan e Salinas, 2007).

2. Exames Complementares de Diagnóstico

i. Esofagogastroduodenoscopia/ Endoscopia Digestiva Alta

A endoscopia digestiva alta (EDA) (Figura 14) é um dos exames de eleição para o diagnóstico de úlceras pépticas e envolve a introdução de um endoscópio, um tubo longo e dotado de flexibilidade, através da faringe até à zona do esófago (Howson *et al.*, 2010). Os endoscópios tradicionais são fibras óticas que percorrem todo o comprimento do tubo, transmitindo a imagem captada na câmara ligada ao aparelho. Uma fonte de luz ilumina o campo de visão e dois canais distintos percorrem o comprimento do tubo: (1)

o primeiro permite a lavagem da mucosa; (2) o segundo é usado para a sucção e passagem dos instrumentos, nomeadamente a pinça de biópsia e agulhas de injeção (Figura 15). Assim sendo, a endoscopia tanto proporciona um diagnóstico macroscópico, como é capaz de obter uma amostra do tecido para diagnóstico histológico e/ou microbiológico. Para além das funções acima descritas, esta técnica de diagnóstico permite intervenções terapêuticas: (1) injeção de hemostáticos ou outros compostos através do canal de biópsia; (2) remoção de pólipos; (3) laqueação de varizes com elásticos pequenos. É também possível realizar-se disseções de lesões mucosas e submucosas.

No caso da biópsia de úlceras gástricas (Figura 16) devem-se obter seis fragmentos da borda da úlcera para a obtenção de uma sensibilidade de 98% na identificação de eventuais neoplasias. A presença de determinadas características endoscópicas, nomeadamente bordos lisos, arredondados e pregas simétricas que se estendem até o início da úlcera, sugerem benignidade. Por outro lado, no caso de úlceras duodenais, as biópsias (Figura 17) são menos utilizadas, uma vez que o risco de malignidade é mínimo. Apesar de ser um método de diagnóstico bastante sensível, este procedimento de diagnóstico não é obrigatório em todos os doentes que sofram desta patologia (Rohde e Osvaldt, 2011).

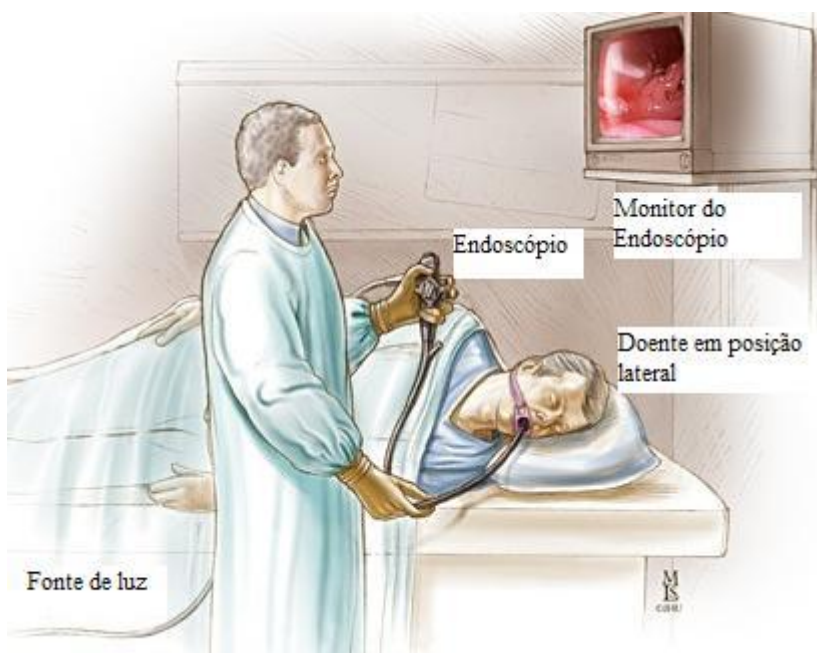


Figura 14: Imagem ilustrativa de uma endoscopia (adaptada de <http://www.jhmicall.org>).



Figura 16: Endoscópio (adaptado de <http://www.jhmicall.org>).



Figura 15: Endoscopia para diagnóstico de úlceras gástricas (adaptado de <http://www.jhmicall.org>).

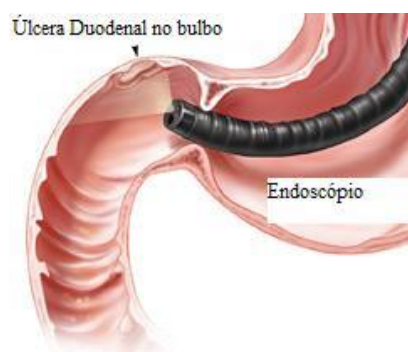


Figura 17: Endoscopia para diagnóstico de úlceras gástricas (adaptado de <http://www.jhmicall.org>).

ii. Detecção da infecção por *H. pylori*

Doentes com úlcera péptica associada a complicações devem obrigatoriamente ser rastreados para a infecção por *H. pylori*, uma vez que a sua detecção é um passo crítico nestes doentes (Ljubacic *et al.*, 2012). A infecção pode ser diagnosticada de forma direta (pela demonstração do organismo ou de fragmentos deste) (Figura 18) ou de forma indireta (pela medição da atividade da enzima urease e pela detecção de anticorpos).

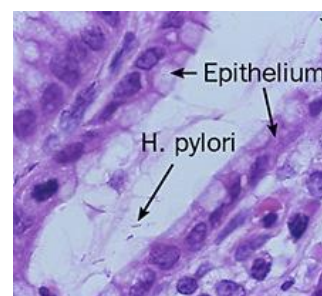


Figura 18: Secção histológica da mucosa do estômago com *H. pylori* (in <http://www.jhmicall.org>).

Podem ser usadas tanto técnicas invasivas como técnicas não invasivas (Tabela 4). Todos os métodos invasivos passam por uma endoscopia e pela obtenção de uma amostra através de biópsias. Estes testes apresentam uma elevada especificidade e sensibilidade, contudo a ocorrência de falsos-positivos ou de falsos-negativos continua a ser uma realidade. Os primeiros podem ocorrer devido a colonização da bactéria na boca, faringe ou estômago, enquanto os últimos podem ser observados em casos de hemorragias gastrointestinais superiores ou quando a colonização da bactéria é de baixa densidade como consequência de uma ressecção gástrica parcial ou tratamento supressivo para a infeção por *H. pylori* (Fischbach *et al.*, 2009). O recurso a testes não-invasivos deve ser feito com o objetivo de confirmar a erradicação da bactéria, exceto em casos em que é indicada a realização de endoscopia de repetição como, por exemplo, no caso de doentes com úlceras gástricas. Nestes casos, a endoscopia de confirmação de cicatrização da úlcera é obrigatória, uma vez que, como já foi referido, a probabilidade de uma úlcera gástrica malignizar é muito elevada, comparada com o que acontece com uma úlcera duodenal (Malfertheiner *et al.*, 2008).

Os testes não invasivos para o diagnóstico da presença da *H. pylori* são: (1) o teste respiratório de ureia marcada com ^{13}C ou ^{14}C radioativo (UBT – *Urea breath test*), que é preciso, prático e de fácil aquisição; (2) os testes de pesquisa de antígenos nas fezes, indicados quando é torna necessário testar múltiplas amostras (em lote), sendo bastante específicos e sensíveis. É importante ter em conta a necessidade de armazenamento das amostras a -20°C antes da realização do teste e que a eficácia do teste reduz após dois a três dias à temperatura ambiente; (3) os testes imunológicos, amplamente disponíveis e de baixo custo, capazes detetar a infeção ativa. Contudo, acarretam custos acrescidos, mas são preferíveis aos (4) testes serológicos, já que nestes últimos um resultado positivo poderá estar associado a uma infeção passada e não atual (Malfertheiner *et al.*, 2008).

O uso de IBPs antes da realização de testes de deteção de *H. pylori* pode produzir resultados falsos. Desta forma, a administração de IBPs deve ser interrompida, pelo menos, duas semanas antes de o teste ser realizado. Contudo, isto não se aplica aos testes serológicos (Gatta *et al.*, 2004; Lehours *et al.*, 2003).

O teste respiratório de ureia (UBT) é usado para a determinação da presença da enzima urease no estômago e evita erros de amostragem por biópsia. O teste utiliza ureia marcada com ^{13}C ou ^{14}C , a qual é ingerida numa alimentação líquida ou em pastilha. Se no estômago existir a enzima urease em quantidade suficiente, o carbono sofre cisão, é absorvido e expirado pelo hálito, tornando-se, assim, passível de ser detetado (Figura 19).

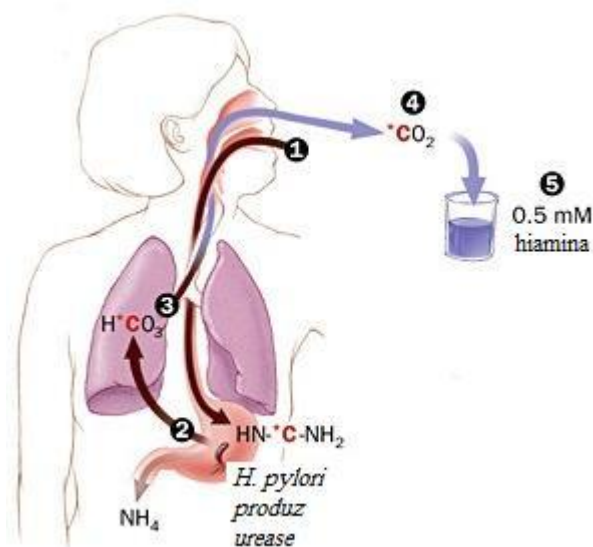


Figura 19: Teste Respiratório de Ureia (UBT) (adaptado de <http://www.jhmicall.org>).

- 1- Ingestão da solução com ureia marcada com ^{13}C ou ^{14}C ;
- 2- Bactéria produz a enzima urease - conversão da ureia em amónia e dióxido de carbono (CO_2);
- 3- Cisão do carbono;
- 4- Expiração do carbono formado...
- 5- ...para uma solução com hiamina para detecção do carbono formado.

Um teste serológico positivo associado a um teste histológico e um UBT negativo sugerem a presença de uma infeção não reconhecida por *H. pylori* e tornam-se necessários testes adicionais para a sua confirmação. Falsos positivos em testes não invasivos são mais comuns em populações com baixa prevalência da infeção, sendo necessário a realização de outro tipo de testes para a confirmação antes de se proceder à escolha de um determinado tratamento (Graham et al., 2003; Graham et al., 2003).

Os testes serológicos estão recomendados na avaliação da presença da bactéria em pacientes com úlceras hemorrágicas. O teste rápido de urease, culturas e testes histológicos, assim como o UBT, mostraram apresentar uma baixa especificidade, devido a reatividade cruzada com produtos sanguíneos. Os testes serológicos, em particular a deteção de anticorpos contra o antígeno cagA, são um bom método para a

determinação da ligação entre o desenvolvimento de cancro gástrico e a infeção por *H. pylori*.

Encontram-se disponíveis Kits para o diagnóstico de anticorpos de *H. pylori* na urina e na saliva. A sua principal vantagem assenta no facto de serem não invasivos e na sua conveniência. Uma vez que estes apresentam uma sensibilidade relativamente baixa, podem ser, contudo, úteis em estudos epidemiológicos (Malfertheiner *et al.*, 2007).

O teste rápido de urease contém um meio com ureia e um corante pH-sensível onde é inoculada uma amostra da biópsia da mucosa gástrica; se a enzima está presente, ocorre a degradação da ureia, o que leva à produção de dióxido de carbono e amónia, e a amónia formada leva à subida do pH e uma consequente mudança de cor do meio. Este teste deteta a presença da bactéria, no espaço de uma hora com uma precisão significativa (superior a 90%). O teste pode produzir falsos negativos se o número de microorganismos presentes for baixo ou falsos positivos caso haja o crescimento de outros microorganismos produtores da enzima. Torna-se, assim, aceitável iniciar um tratamento de erradicação se o resultado deste teste for positivo (Malfertheiner *et al.*, 2007). Um teste de urease positivo em conjunto com um exame histológico positivo indica, com uma elevada probabilidade, a presença de uma bactéria helicoidal produtora da enzima urease (Ljubicic *et al.*, 2012).

Estudos demonstraram que o teste UBT é a melhor opção. Quando este não se encontra disponível, recorre-se ao teste antigénico em amostras de fezes. O teste de confirmação da erradicação da bactéria *H. pylori* deve ser feito, no mínimo, quatro semanas após o tratamento com IBPs (Gisbert e Pajares, 2004).

Os métodos bacteriológicos destinam-se essencialmente à deteção de resistências da bactéria *H. pylori* nos casos de úlcera péptica persistente. A endoscopia permite determinar a infeção persistente por *H. pylori* através de biópsias endoscópicas. Estas, por si só, não são adequadas para a confirmação da erradicação da bactéria. Contudo, podem fornecer informação adicional sobre gastrites e displasias. O uso de mais do que um método, no teste de amostras gástricas, aumenta significativamente o valor do diagnóstico na avaliação da situação do doente após o tratamento da infeção (Maaroos *et al.*, 2004).

A avaliação e observação microscópica da mucosa gástrica, com a infiltração de neutrófilos e linfócitos e lesões epiteliais presentes, é específica e sensível para o diagnóstico da infeção por *H. pylori*, mesmo após o tratamento.

Em países com uma elevada prevalência da infeção por *H. pylori* e de desenvolvimento de cancro gástrico torna-se importante um acompanhamento sistemático dos doentes na deteção de displasias e malignidade (Maaroos *et al.*, 2004).

Tabela 4: Testes para a deteção da infeção por *H. pylori*.

Testes para a deteção da infeção por <i>H. pylori</i>	
Testes Invasivos	Endoscopia
Testes Não- Invasivos	Teste Respiratório de Ureia (UBT) <ul style="list-style-type: none"> • Rápido; • Preciso; • Prático; • De fácil aquisição e fácil de manusear.
	Pesquisa de Antígenos nas fezes <ul style="list-style-type: none"> • Possível testar múltiplas amostras; • Específico; • Sensível;
	Teste Rápido de Urease <ul style="list-style-type: none"> • Rápido; • Preciso (90%).
	Testes Imunológicos <ul style="list-style-type: none"> • Amplamente disponíveis; • Custo relativamente baixo; • Capazes de detetar infeção ativa.
	Testes serológicos <ul style="list-style-type: none"> • Recomendados na avaliação da presença da bactéria em UP Hemorrágicas;

	<ul style="list-style-type: none"> • Bom método para determinar a ligação entre o desenvolvimento de cancro gástrico e a infeção.
	Métodos Bacteriológicos <ul style="list-style-type: none"> • Para deteção de resistências bacterianas aos antibióticos.
	Kits para diagnóstico de anticorpos de <i>H. pylori</i> <ul style="list-style-type: none"> • Uso de amostras de urina e saliva; • Convenientes; • Baixa sensibilidade; • Úteis em estudos epidemiológicos.

A seleção do procedimento para diagnóstico deste tipo de infeção depende da questão que se coloca, assim como a indicação. Sempre que uma endoscopia é feita, um teste de urease combinado com um teste histológico é uma opção. No caso de úlceras gástricas são necessários dois resultados positivos para o diagnóstico da infeção. A única exceção a esta regra é no caso de úlceras duodenais, para o qual a presença de um único teste positivo é suficiente para a decisão do tratamento, devido à elevada prevalência desta bactéria neste tipo de doença. Os testes histológicos têm a principal vantagem de, para além de revelarem a presença da bactéria, revelarem também informação sobre o padrão de distribuição e da atividade de gastrite. As culturas apresentam 100% de especificidade, mas são dispendiosas e acarretam alguns inconvenientes uma vez que as amostras recolhidas têm de ser enviadas para um laboratório de microbiologia num meio nutritivo especial. Assim sendo, a cultura é normalmente feita apenas quando são necessários testes de resistência aos antibióticos. No caso do teste de urease e do teste histológico apresentarem resultados não concordantes, é recomendado recorrer a testes respiratórios de ureia e testes imunológicos para a deteção de anticorpos. Testes serológicos são uma base inadequada na tomada de uma decisão terapêutica, uma vez que estes não diferenciam infeções passadas de infeções persistentes que requerem tratamento. Deve-se ter em conta o intervalo temporal mínimo entre qualquer tratamento supressivo prévio para a infeção e o teste a ser feito (duas semanas após

tratamento com IBPs e quatro semanas após terapia de erradicação da bactéria ou terapia antibacteriana) (Fischbach *et al.*, 2009; Manguso *et al.*, 2011).

A capacidade dos testes não-invasivos na detecção da infeção preverem, com algum grau de confiança, o diagnóstico em doentes com dispepsia, aumenta a possibilidade destes testes virem a ser usados em vez de endoscopias em jovens com dispepsia não complicada. Foi sugerido que nestes doentes não infetados com *H. pylori* se deve adotar um tratamento meramente sintomático e que estes não devem ser sujeitos a endoscopias devido à sua baixa prevalência de úlcera péptica. O problema desta opção terapêutica assenta no facto destes doentes, com sintomas persistentes, serem sujeitos a um tratamento sem um diagnóstico definitivo estabelecido. O uso de testes não-invasivos na detecção da bactéria poderá substituir o recurso a endoscopias em todos os doentes com dispepsia simples cujos resultados para a presença da *H. pylori* foram positivos e apenas recorrer a endoscopia naqueles com sintomas persistentes, mesmo depois de realizado o tratamento. O problema deste tipo de abordagem terapêutica assenta no facto de muitos dos doentes *H. pylori* positivos com dispepsia não virem a desenvolver úlceras e receberem tratamento que não curam os sintomas presentes, mas que pode levar a efeitos adversos significativos (McColl *et al.*, 1997).

VI. Tratamento

1. Terapêutica Farmacológica

A principal indicação clínica para reduzir da secreção de ácido gástrico é a presença de úlceras pépticas, tanto a nível gástrico como a nível duodenal, de esofagites de refluxo e no caso de síndrome *Zollinger-Ellison* (doença rara causada por um tumor secretor de gastrina).

O tratamento de úlceras pépticas e de esofagites de refluxo tem como principal objetivo a diminuição da secreção de ácido gástrico, através do uso de fármacos como os ARH₂ ou de IBPs, e/ou a neutralização do ácido excretado, através da administração de antiácidos. Este tratamento é normalmente associado à erradicação da bactéria *H. pylori*.

i. Terapêutica farmacológica para reduzir a produção/ ação de ácido gástrico

a) Antiácidos

Os antiácidos fazem parte da terapia mais simples para tratamento de casos de excessiva secreção de ácido gástrico. Estes neutralizam diretamente o ácido através do aumento do pH. Este aumento leva também à inibição da atividade de enzimas pépticas, as quais cessam a sua atividade a um pH de 5. Contudo, estes fármacos não inibem a produção de ácido pelo que a neutralização do pH é temporária e pode, por sua vez, estimular a secreção de ácido. A administração de uma quantidade adequada durante o tempo suficiente leva a uma provável cicatrização de úlceras duodenais, mas este tratamento mostra-se menos efetivo na cicatrização de úlceras gástricas (Rang *et al.*, 2007).

O bicarbonato de sódio neutraliza eficazmente o ácido, mas, devido à sua elevada hidrossolubilidade, é rapidamente absorvido pelo estômago e pode causar alcalose, sendo, por isso, um risco para doentes com insuficiência renal ou cardíaca, não podendo ser prescrito durante um período muito alargado (Brunton, Chabner e Knollmann, 2012).

O hidróxido de magnésio é um pó insolúvel que forma cloreto de magnésio no estômago. Este não provoca alcalose, uma vez que o ião magnésio é mal absorvido a nível intestinal.

O gel hidróxido de alumínio forma cloreto de alumínio no estômago. Quando chega ao intestino, o cloreto é reabsorvido, o hidróxido de alumínio aumenta o pH do suco gástrico até 4 aproximadamente e também absorve a pepsina. A sua ação é gradual e o seu efeito contínuo por várias horas. O hidróxido de alumínio coloidal reage com os fosfatos no trato gastrointestinal e a excreção aumentada de fosfatos nas fezes ocorre devido a uma diminuição da excreção por parte dos rins. Este efeito é usado no tratamento de insuficiência renal crónica (Rang *et al.*, 2007).

As combinações de hidróxido de magnésio e de hidróxido de alumínio são mais utilizadas. Estas têm capacidade de neutralizar o ácido gástrico de forma equilibrada e regular (Brunton, Chabner e Knollmann, 2012).

Os alginatos ou simeticones são muitas vezes usados concomitantemente com antibióticos no tratamento farmacológico para reduzir a produção de ácido gástrico. Os primeiros aumentam a viscosidade e adesão do muco à mucosa esofágica, formando uma barreira protetora, e os segundos previnem a formação de espuma e, consequentemente, aliviam sintomas como flatulência e inchaço (Rang et al., 2007).

b) Antagonistas dos recetores H_2

Os antagonistas do recetor de histamina H_2 inibem competitivamente os recetores H_2 , presentes nas células parietais e nos mastócitos do estômago, e são usados como inibidores da secreção de ácido gástrico. Esta classe de fármacos tem a capacidade de inibição da secreção de ácido gástrico estimulada pela gastrina, acetilcolina e histamina. Estes agentes não só diminuem a secreção de ácido basal e estimulada pela ingestão de comida até 90% ou mais, como promovem a cicatrização de úlceras duodenais. Contudo, após cessar o tratamento é provável que ocorram recaídas.

Este tipo de fármacos é administrado maioritariamente por via oral e apresenta uma boa absorção. Os regimes de dosagem variam de acordo com as condições de tratamento estabelecidas.

Os efeitos adversos associados a este tipo de fármacos são raros, contudo possíveis: diarreia, tonturas, dores musculares, alopecia, erupções cutâneas transitórias e hipergastrinemia podem ocorrer durante o tratamento (Rang et al., 2007). Os ARH_2 atravessam a placenta e são excretados no leite materno. Apesar de não apresentarem efeitos teratogénicos, é importante um cuidado adicional em doentes grávidas. A cimetidina, a ranitidina, a fanotidina e a nizatidina são quatro exemplos de ARH_2 .

A cimetidina pode provocar ginecomastias nos homens e, raramente, pode causar disfunção sexual. Também inibe o citocromo P450, atrasando o metabolismo de uma

gama de fármacos, nomeadamente os anticoagulantes e antidepressivos tetracíclicos. Pode também causar confusão nos idosos. A fanotidina e a nizatidina não apresentam nenhuma interação medicamentosa significativa mediada pela inibição do citocromo P450 (Katzung, 2007).

c) IBPs

O primeiro IBP introduzido no mercado foi o substituto da benzimidazol, o omeprazol, o qual inibe de forma irreversível a bomba H^+/K^+ ATPase, o passo terminal na secreção de ácido. Este fármaco é uma base fraca que se acumula no ambiente ácido dos canalículos das células parietais onde é ativado (Shin e Sachs, 2008).

A administração oral é a via mais comum. O omeprazol é administrado oralmente, mas degrada-se rapidamente a pH baixo. Apesar de apresentar um tempo de semivida curto (1 hora), a administração de uma única dose diária afeta a secreção de ácido durante dois a três dias, pois acumula-se nos canalículos e inibe a bomba de prótons irreversivelmente. Estes fármacos são administrados na forma de pró-fármacos inativos. Para a proteção do pró-fármaco do ácido no lúmen gástrico, os produtos orais são formulados para uma libertação tardia do princípio ativo, evitando assim a sua degradação (cápsulas ou comprimidos gastrorresistentes) (Katzung, 2007). Esta classe de fármacos apresenta poucos efeitos adversos e pouco comuns (Thomson *et al.*, 2010). Podem, no entanto, induzir cefaleias, diarreia e erupções cutâneas. Tonturas, sonolência, confusão mental, impotência, ginecomastia e dores musculares e articulares podem também ocorrer, contudo, muito raramente (Heidelbaugh *et al.*, 2012; Rang *et al.*, 2007).

Apesar de não existirem quaisquer contraindicações em doentes com patologia hepática e renal, os IBPs devem ser usados com especial cuidado nestes doentes, uma vez que a metabolização destes é feita a nível hepático (Gill, Player e Metz, 2011).

É importante ter em conta que a administração de IBPs pode “mascarar” a sintomatologia associada a cancro gástrico e, portanto, atrasar o seu diagnóstico e intervenção precoce (Rang *et al.*, 2007).

ii. Fármacos Protetores da Mucosa

Os citoprotetores são agentes que melhoram os mecanismos endógenos de proteção da mucosa e/ou proporcionam uma barreira física à superfície da úlcera (Rang *et al.*, 2007).

a) Quelato de Bismuto

O quelato de bismuto (subcitrato de bismuto coloidal) é usado em combinações terapêuticas no tratamento da infecção por *H. pylori*. Este apresenta efeitos tóxicos em bacilos e pode também prevenir a sua aderência à mucosa ou inibir as enzimas proteolíticas bacterianas (Rang *et al.*, 2007).

b) Sucralfato

O sucralfato é um complexo de hidróxido de alumínio e de sacarose sulfatada, a qual liberta alumínio na presença de ácido. Pode formar um gele com o muco, ação esta que se pensa estar relacionada com a diminuição da degradação do muco pela pepsina e com a limitação da difusão de H^+ . O sucralfato apresenta também a capacidade de inibir a ação da pepsina e de estimulação da secreção de muco, bicarbonato e prostaglandinas da mucosa gástrica, contribuindo, assim, para a sua proteção (Rang *et al.*, 2007).

Em ambiente ácido, o sucralfato sofre uma extensa ligação cruzada, produzindo um polímero viscoso que adere às células epiteliais e às lesões ulcerosas durante 6 horas após uma única dose. A dose habitual no tratamento de úlceras duodenais ativas é 1g quatro vezes por dia e 1g duas vezes por dia no tratamento de manutenção.

Dentro dos efeitos adversos, a obstipação é o mais comum. É importante ter em atenção os doentes com insuficiência renal uma vez que pode ocorrer uma certa absorção de alumínio. Uma vez que forma uma camada viscosa no estômago, o sucralfato pode inibir a ação de outros fármacos, como a digoxina, cimetidina, cetoconazol e fluoroquinolonas, e deve, por isso, ser tomado pelo menos 2 horas após a administração de outros fármacos (Brunton, Chabner e Knollmann, 2012).

c) Misoprostol

Como foi referido anteriormente, as prostaglandinas da série E e I apresentam uma ação protetora na mucosa do trato gastrointestinal. Uma deficiente produção de prostaglandinas, após uma ingestão de AINEs por exemplo, pode contribuir para o desenvolvimento de úlceras (Rang *et al.*, 2007).

O misoprostol é um análogo sintético estável da prostaglandina E1 e é administrado oralmente, sendo rapidamente absorvido. Seguidamente sofre uma desesterificação para formar o ácido (metabolito ativo). As diferenças a nível estrutural incluem: (1) a adição de um grupo metilo em C1 o que aumenta a potência e duração do efeito antissecretor do fármaco; (2) a transferência de um grupo hidroxilo do C15 para o C16; (3) a adição de um grupo metilo que aumenta a biodisponibilidade oral, a duração do efeito e diminui a incidência de efeitos adversos. É usado para promover a cicatrização de úlceras ou na prevenção de lesões gástricas que podem ocorrer com o uso crónico de AINEs. Exerce uma ação direta nas células parietais, inibindo a secreção basal de ácido gástrico e a secreção estimulada por histamina, pentagastrina, cafeína e por ingestão de alimentos. Tem também a capacidade de aumentar o fluxo sanguíneo da mucosa gástrica e aumentar a secreção de muco e bicarbonato.

O efeito adverso mais predominante é a diarreia, com ou sem cólicas. O misoprostol está contraindicado na gravidez, pois pode aumentar as contrações uterinas e, consequentemente, pode levar a um parto prematuro (Brunton, Chabner e Knollmann, 2012).

iii. Erradicação da bactéria *H. pylori*

Para além de reduzir a ação do ácido no tratamento das úlceras pépticas é essencial erradicar a *H. pylori* (Fischbach *et al.*, 2009; Huang, Sridhar e Hunt, 2002). Existem três situações nas quais uma terapia de erradicação da bactéria é necessária, nomeadamente (1) em casos de doenças gastroduodenais, (2) em casos de medicação crónica com AINEs e/ ou de AAS, (3) e em caso de doenças extra-gástricas. A produção e difusão sistémica de citocinas pró-inflamatórias devido à resposta imune desencadeada pela *H.*

pylori pode exercer a sua ação em tecidos e sistemas orgânicos distantes, estando, por isso, esta infecção relacionada com o desenvolvimento de doenças extra-gástricas (diabetes *mellitus*, dislipidemia, obesidade, osteoporose, hiperparatireoidismo primário e doenças auto-imunes da tireóide, como o linfoma de MALT, entre outros) (Papamichael *et al.*, 2009).

Os AINEs e o AAS são fatores ulcerogênicos reconhecidos e contribuem grandemente para a tomada de decisão terapêutica quando o paciente toma este tipo de medicamentos e apresenta a infecção por *H. pylori* em simultâneo. As considerações a ter na decisão terapêutica incluem, (1) se está ou não recomendada uma terapia de longa duração com AINEs ou se esta terapia já está em curso; (2) se existe qualquer tipo de risco adicional de efeitos gastrointestinais colaterais e (3) se o doente toma medicação com AINEs e/ou AAS; e se este tipo de medicação já causou algum tipo de complicações, como, por exemplo, hemorragia gastrointestinal superior. O tratamento para erradicação da bactéria *H. pylori* em simultâneo com a administração de IBPs mostra-se mais efetivo quando comparado com o tratamento para erradicação da bactéria por si só (Fischbach *et al.*, 2009). Indivíduos não infetados com *H. pylori* e que não tomam AINEs raramente desenvolvem úlceras pépticas (Huang, Sridhar e Hunt, 2002).

Quanto ao tratamento, primeiro é necessário avaliar a necessidade de diagnosticar a infecção por *H. pylori* e se a terapia de erradicação deve ser feita no caso de um teste positivo. Se assim for, a presença da infecção deve ser demonstrada antes de iniciar qualquer tipo de tratamento. Se a presença da bactéria se confirma, deve ser iniciado o tratamento de primeira linha. Caso o tratamento não se tenha mostrado efetivo, o curso da terapêutica vai depender se é ou não indicada a realização de uma endoscopia. Se for feita uma endoscopia, as amostras recolhidas devem ser sujeitas a testes de cultura e de resistência. Caso a realização da endoscopia não seja indicada, é administrado empiricamente um tratamento de segunda linha. Se este segundo tratamento falhar, é estritamente necessário a realização de endoscopia (Fischbach *et al.*, 2009; Sachs e Scott, 2012).

O tratamento inicial da infecção por *H. pylori* deve consistir numa terapia tripla com IBPs, claritromicina, e metronidazol ou amoxicilina, administrada, pelo menos, durante uma semana. Um tratamento sequencial (IBPs e amoxicilina durante cinco dias, seguido

de IBPs, claritomicina e um derivado de imidazol durante cinco dias) ou um outro tipo de terapia quádrupla são opções alternativas (Tabela 5) (Fischbach *et al.*, 2009; Malfertheiner *et al.*, 2007; Sugimoto e Yamaoka, 2009). Um aumento da resistência aos antibióticos, usados na terapia tripla, deve ser considerado na seleção do tratamento mais apropriado. O tratamento deve alcançar taxas de erradicação superiores a 80%. Uma terapia quádrupla contendo bismuto (durante dez a catorze dias) é uma opção viável como tratamento de primeira linha. Este tipo de tratamento tem levado a resultados satisfatórios em termos de taxas de erradicação da bactéria, apesar do aumento da resistência por parte desta à claritromicina e ao metronidazol. (Malfertheiner *et al.*, 2007).

Tabela 5: Resumo do Tratamento da infecção por *Helicobacter pylori* (Brunton, Chabner e Knollmann., 2012).

Tratamento da Infecção por <i>Helicobacter pylori</i>	
Terapia Tripla: IBP + Claritromicina + Metronidazol ou Amoxicilina (durante 14 dias)	
Terapia Quádrupla: IBP + Metronidazol + Subsalicilato de bismuto + Tetraciclina (durante 14 dias)	
Ou	
ARH ₂ + subsalicilato de bismuto + Tetraciclina + Metronidazol	
Doses IBPs:	Doses ARH₂:
Omeprazol: 20 mg	Cimetidina: 400 mg
Lansoprazol: 30 mg	Famotidina: 20 mg
Rabeprazol: 20 mg	Nizatidina: 150 mg
Pantoprazol: 40 mg	Ranitidina: 150 mg
Esomeprazol: 40 mg	

O tratamento de segunda linha é administrado tendo em conta o padrão de resistências da bactéria em questão e da sua sensibilidade aos antibióticos. Assim sendo, deve ter-se em especial atenção a ocorrência de resistências, a possíveis intolerâncias individuais e alergias do paciente. O tratamento de terceira linha deve ser iniciado por especialistas, tendo como base os resultados de testes de resistência a antibióticos (Fischbach *et al.*, 2009).

Fluoroquinolonas (como a levofloxacina), rifampicina e rifabutin são outras classes de antibióticos que, recentemente, se têm mostrado úteis no tratamento desta infecção. Estes têm sido avaliados como terapia de primeira linha em associação com IBPs e amoxicilina. Contudo, o rifabutin é um antibiótico que pode gerar resistências nas micobacterias, e deve ser usado com consciência e cuidado acrescido (Malfertheiner *et al.*, 2007).

Atualmente, não existe nenhuma abordagem terapêutica ideal, que seja simples e eficaz, na erradicação da bactéria *H. pylori*. O que é hoje em dia universalmente aceite neste tipo de tratamento é a administração concomitante de antibióticos com IBPs (Sachs e Scott, 2012). A procura de tratamentos de erradicação *low-cost*, de elevada eficácia e com poucos efeitos adversos associados continua a ser uma preocupação vital na terapêutica desta patologia.

Os macrólidos são, dentro dos antibióticos que são usados individualmente, aqueles que apresentam uma taxa de erradicação da bactéria satisfatória, com poucos efeitos adversos associados (especialmente a claritromicina). Contudo, o seu uso prévio pode causar resistências bacterianas à semelhança ao que ocorre com a toma de nitroimidazol (Silva *et al.*, 2008).

As taxas de cura da infecção por *H. pylori* são afetadas por diversos fatores, nomeadamente a suscetibilidade da bactéria aos antibióticos usados e ao genótipo do hospedeiro em questão, nomeadamente no que diz respeito ao CYP2C19, MDR-1 (*multidrug resistance transporter-1*) e polimorfismos das citocinas pro-inflamatórias. Os hábitos tabágicos, a duração da terapia de erradicação e o esvaziamento gástrico também são considerados fatores que afetam a taxa de cura. De facto, a taxa de sucesso do tratamento da infecção está intimamente relacionada com adesão dos doentes ao tratamento que é longo. A omissão de tomas do medicamento ou um tratamento não completo, pode levar ao insucesso do mesmo. O médico deve, por isso, explicar detalhadamente em que consiste a terapêutica e sem esquecer de comentar acerca dos efeitos adversos associados que podem desmotivar o doente a continuar a tomar a medicação. É de extrema importância que esteja presente uma boa relação médico-doente durante todo este processo, para que o tratamento possa ser efetivo e devidamente realizado. É também importante realçar o papel do farmacêutico, que não

se limita à dispensa do medicamento, mas continua na assistência ao doente nessa mesma dispensa e no seguimento da resposta farmacoterapêutica, em constante cooperação com outros profissionais de saúde com um único objetivo final: a melhoria da qualidade de vida do doente.

Infeção por estirpes de *H. pylori* resistentes a antibióticos influencia indubitavelmente o sucesso do tratamento. A prevalência de estirpes resistentes à claritromicina tem aumentado gradualmente, provavelmente devido ao uso acrescido deste antibiótico no tratamento de patologias como doença pulmonar crónica obstrutiva e otite média crónica. Uma vez que resistências à amoxicilina, tetraciclina e bismuto são raras, estes três fármacos tornam-se importantes na erradicação desta bactéria (Sugimoto e Yamaoka, 2009). Uma insuficiente inibição do ácido gástrico durante o tratamento pode também levar ao fracasso da terapia, uma vez que torna os antibióticos, como a claritromicina e a amoxicilina, instáveis e degradáveis no estômago e minimiza os seus efeitos antibacterianos. Assim sendo, a secreção do ácido gástrico deve ser devidamente inibida durante o tratamento através do uso de IBPs (Sugimoto e Yamaoka, 2009).

Uma terapia de erradicação bem sucedida diminui significativamente a incidência de cancro gástrico em pacientes com úlcera duodenal. Estes doentes devem ser acompanhados durante um período alargado de tempo. A infeção prolongada por *H. pylori* pode conduzir a gastrite a nível do corpo gástrico em doentes com gastrite antral associada a úlcera duodenal, pelo que os doentes de meia-idade e mais idosos com úlceras duodenais devem ser considerados de alto risco no desenvolvimento de cancro gástrico, mesmo após a erradicação da bactéria (especialmente em regiões com uma incidência marcada de cancro gástrico) (Mabe *et al.*, 2009).

iv. Controvérsia

Existe uma controvérsia relacionada com a erradicação desta bactéria tanto em indivíduos sintomáticos como em assintomáticos, uma vez que é uma bactéria que pode ser comensal e apresentar benefícios em indivíduos assintomáticos. Por um lado a erradicação deste microorganismo reduz a inflamação gástrica, o desenvolvimento de úlceras pépticas (especialmente em doentes que tomam AINEs) e a probabilidade de desenvolvimento de malignidade gástrica. Outros estudos sugerem que a erradicação do

H. pylori agrava a doença gastroesofágica de refluxo ou pode mesmo induzir asma. De facto, há estudos que sugerem que a atrofia gástrica gerada pela infeção ativa ou formação de amónia pelo microorganismo, reduz a acidez gástrica e isso poderá aumentar a protecção contra a doença gastroesofágica de refluxo (Sachs e Scott, 2012).

2. Cirurgia

O tratamento cirúrgico é o tratamento de último recurso utilizado neste tipo de patologia, sendo apenas indicado nas seguintes situações: doença refratária ao tratamento farmacológico, ou então se as úlceras pépticas complicarem com a ocorrência de hemorragia, perfuração de órgão oco, ou obstrução, geralmente devido a processos inflamatórios crónicos locais que acabam por conduzir a fibrose e estenose da porção do tubo digestivo envolvida.

Uma vez que a terapêutica antissecretora tem vindo a ser melhorada ao longo dos últimos anos, os casos de fracasso no tratamento de úlceras pépticas não complicadas com terapia antissecretora são poucos. Considera-se uma úlcera refratária aquela que não cicatrizou endoscopicamente após um período de 8 a 12 semanas de tratamento antissecretor, erradicação da bactéria e suspensão da toma de AINEs. É, portanto, indispensável verificar que não houve efetivamente toma de AINEs antes da indicação cirúrgica e se houve correta adesão à terapêutica antissecretora. As úlceras de tamanho superior a 3 cm de diâmetro (úlceras gigantes) são as que geralmente necessitam de tratamento cirúrgico por serem mais refratárias ao tratamento médico e por mais facilmente evoluírem para úlceras hemorrágicas ou perforativas. No caso das úlceras hemorrágicas a cirurgia endoscópica é muitas vezes indicada para fazer hemostase. Nestes casos, uma terapia exclusivamente farmacológica não é suficiente. No caso de perfuração, o tratamento cirúrgico deve ser feito o mais precocemente possível, dado o risco de peritonite e sepsis. A técnica mais utilizada é a rafia e a lavagem peritoneal, associada ao tratamento clínico da úlcera péptica. No caso de úlceras perforadas crónicas, a cirurgia definitiva é indicada (exemplo, gastrectomia parcial). Se a úlcera conduzir a obstrução, situação que decorre essencialmente em zonas próximas do piloro, o tratamento cirúrgico torna-se indispensável (Rohde e Osvaldt, 2011).

i. Complicações Cirúrgicas

Como foi mencionado anteriormente, o tratamento cirúrgico neste tipo de patologia é usado apenas em último recurso uma vez que acarreta possíveis complicações no estado de saúde do doente. Pode ocorrer uma obstrução da ansa aferente, gastrite por afluxo de bile, síndrome de *jumping* (devido a um rápido esvaziamento gástrico com sofrimento abdominal e sintomas vasomotores pós-prandiais), diarreia pós-vagotomia, anemia (devido a uma má absorção de ferro, vitamina B12 e folato), má absorção (devido a uma mistura do conteúdo gástrico, dos sucos pancreáticos e da bile e devido a um crescimento bacteriano excessivo), osteomalacia e osteoporose (devido a uma absorção deficiente de cálcio e vitamina D) e o desenvolvimento de um carcinoma no resíduo gástrico (Fauci *et al.*, 2011).

VII. Complicações associadas às úlceras pépticas e Abordagem terapêutica

1. Úlceras Pépticas Hemorrágicas

Uma hemorragia ulcerosa (Figura 20) é uma complicação associada a úlceras pépticas e é considerada uma emergência médica. É caracterizada por uma hemorragia aguda do trato gastrointestinal superior, definida como uma hemorragia proximal ao ligamento de Treitz (Beals, 2009; Lim *et al.*, 2006).

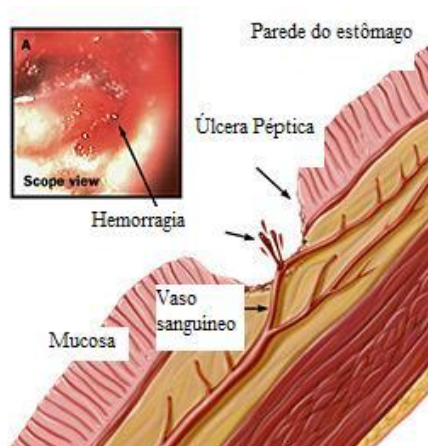


Figura 20: Úlcera Hemorrágica Ativa (A: imagem endoscópica) (adaptado de <http://www.jhmicall.org>).

Uma úlcera péptica hemorrágica é uma condição prevalente e clinicamente relevante, e pode causar ressangramento e morte. Muitas mortes que ocorrem são associadas a descompensações de problemas de saúde coexistentes precipitados por um episódio/ evento hemorrágico agudo. Muitos destes episódios estão relacionados com o uso de aspirina e AINEs, sendo, por isso, mais comum na população idosa com idade superior a 60 anos. A hematemese e melenas são sinais comuns de hemorragias agudas do trato gastrointestinal superior. A hematemese é caracterizada pela presença de sangue no vômito. Esta ocorre geralmente devido a uma hemorragia digestiva alta (acima do ligamento de Treitz). As melenas ocorrem devido a uma eliminação de sangue digerido pelo ânus e dependem do tempo que o sangue permanece no tubo digestivo. As fezes apresentam uma cor preta e com um odor característico. Normalmente são resultado de uma hemorragia alta e podem acompanhar quadros de hematemeses. No entanto, hemorragias digestivas altas muito abundantes podem levar ao aparecimento de sangue vivo nas fezes, embora isto seja pouco habitual. A melena ocorre também por vezes em doentes com hemorragias do trato gastrointestinal inferior (intestino delgado distal e cólon, essencialmente cólon ascendente) (Laine e Peterson, 1994; Ramakrishnan e Salinas, 2007).

Para além de uma história prévia de úlcera ou dispepsia, problemas a nível cardiovascular ou diabetes, assim como hábitos tabágicos, o consumo de álcool, infeção por *H. pylori* e a toma de anticoagulantes orais, são riscos significativos na ocorrência de úlceras pépticas hemorrágicas, mesmo após tratadas outras doenças subjacentes de risco associado (Beals, 2009; Huang, Sridhar e Hunt, 2002; Luo *et al.*, 2011; Malfertheiner *et al.*, 2007; Weil *et al.*, 2000). Os hábitos tabágicos são um fator de risco menos significativo quando comparado com os outros, contudo este hábito associado a um aumento dos níveis de fibrinogénio aumentam significativamente este risco (Weil *et al.*, 2000). Os doentes em hemodiálise que tomam AINEs e sofrem de diabetes, doença cardiovascular e cirrose, apresentam um risco acrescido de desenvolvimento de úlceras hemorrágicas quando comparados a doentes sem estes fatores associados. Nestes, o uso de protetores gástricos, como os IBPs, devem ser considerados como meio de proteção da mucosa gastroduodenal (Luo *et al.*, 2011).

Pacientes com hemorragia aguda do trato GI superior e perda substancial de volume intravascular apresentam taquicardia de repouso, hipotensão, ou alterações posturais da pressão arterial (Anónimo, 2002).

Nestes pacientes é necessário atuar rapidamente, pois trata-se de uma emergência médica. Como primeira prioridade a nível de tratamento temos a correção da perda de fluidos e restauração da estabilidade hemodinâmica. A reposição do volume deve ser iniciada com fluidos cristaloides intravenosos (IV) através do uso de cateteres de acesso IV de grande calibre. Para manutenção da capacidade de transporte de oxigénio (especialmente em doentes idosos com patologias cardíacas associadas) deve ser considerado o uso de oxigénio suplementar, se presente taquicardia ou hipotensão, ou se os níveis de hemoglobina forem inferiores a 10g por decilitro. Se necessário deve ser feita uma correção da coagulopatia e do hematócrito (Baradarian *et al.*, 2004).

A inserção de um tubo nasogástrico pode ser vantajosa no tratamento inicial. A administração de eritromicina IV, através do seu efeito como agonista do recetor da motilina, promove motilidade gástrica e melhora a visualização da mucosa gástrica na endoscopia inicial (Aljebreen, Fallone e Barkun, 2004).

Depois de estabilizar hemodinamicamente o doente pode realizar-se endoscopia digestiva alta para controlar o foco hemorrágico. Uma variedade de métodos endoscópicos foram desenvolvidos e todos mostraram resultados semelhantes no tratamento (Barkun, Bardou e Marshall, 2003; Das e Wong, 2004; Ljubicic *et al.*, 2012). Os tratamentos endoscópicos contemporâneos incluem terapia de injeção (salina, vasoconstritores, agentes esclerosantes, adesivos teciduais, ou uma combinação destes), terapia térmica (com o uso de métodos de contato, como eletrocoagulação multipolar; ou de métodos de não-contato, como coagulação árgon plasma) e terapia mecânica (clips endoscópicos, maioritariamente) (Barkun, Bardou e Marshall, 2003; Jensen *et al.*, 2002).

Dentro das várias técnicas endoscópicas para o tratamento de úlceras hemorrágicas, é recomendada uma terapia combinada, sabendo que o uso de injeção de epinefrina por si só, apesar de ser uma técnica eficaz, segura, de baixo custo e tecnicamente simples, proporciona uma eficácia subótima e deve ser acoplada a outros métodos. De facto, a

epinefrina, como agente mais comum usado em terapia de injeções endoscópicas, tem-se mostrado eficaz na hemostase inicial, mas menos eficaz na prevenção de uma nova hemorragia em relação a outras monoterapias, e é definitivamente menos eficaz quando comparada a uma injeção de epinefrina seguida de um outro método de tratamento (Barkun *et al.*, 2004).

A terapia endoscópica com hemoclip representa um método com eficácia e segurança superior ao tratamento com injeção de epinefrina na prevenção de úlceras pépticas hemorrágicas recorrentes. Assim, é possível uma diminuição no tempo de internamento hospitalar levando, conseqüentemente, a uma diminuição dos custos associados à hospitalização. Pensa-se que a injeção de elevado volume de epinefrina diluída pode ser benéfica na prevenção de úlceras pépticas hemorrágicas recorrentes através do prolongamento do efeito hemostático dos efeitos mecânicos e compressão (Ljubicic *et al.*, 2012).

Têm vindo a ser desenvolvidas ferramentas de pontuação que têm como objetivo facilitar a triagem de doentes com hemorragias agudas do trato GI superior, identificando aqueles com necessidade urgente de avaliação endoscópica, previsão do risco de aparecimento de um resultado negativo e como auxiliares na orientação do tratamento (Barkun, Bardou e Marshall 2003; Das e Wong, 2004; Ramakrishnan e Salinas, 2007).

A Glasgow-Blatchford Score (Tabela 6) é uma ferramenta de estratificação de risco baseada nas variáveis clínicas e laboratoriais. É utilizada para prever a necessidade de intervenção médica em pacientes com hemorragias agudas no trato GI superior (Stanley, 2012).

Tabela 6: Estratificação de risco Glasgow-Blatchford Score (Stanley, 2012).

Marcador de Risco para Admissão		Pontuação
Ureia no sangue (mmol/L)	6,5-8	2
	8-10	3
	10-25	4
	> 25	6

Hemoglobina (g/L) ♂	120-130	1
	100-120	3
	< 100	6
Hemoglobina (g/L) ♀	100-120	1
	< 100	6
Pressão arterial sistólica (mmHg)	100-109	1
	90-99	2
	< 90	3
Outros Marcadores	Pulsação ≥ 100 bpm	1
	Melena	1
	Sincope	2
	Doença Hepática	2
	Insuficiência Cardíaca	2

A Rockall Score (Tabela 7) é uma ferramenta de estratificação de risco bastante conhecida nesta condição. É calculada apenas tendo por base as variáveis clínicas (antes da endoscopia) (Tham, James e Kelly, 2006; Wang *et al.*, 2013).

Tabela 7: Estratificação de risco Rockall Score (Wang *et al.*, 2013).

Variável	Pontuação			
	0	1	2	3
Idade (anos)	< 60	60-79	≥ 80	
Choque	Sem choque; Pressão arterial sistólica ≥ 100 mmHg; Pulsação < 100 bpm	Pressão arterial sistólica ≥ 100 mmHg; Pulsação ≥ 100 bpm	Pressão arterial sistólica < 100 mmHg; Pulsação ≥ 100 bpm	
Comorbidade	Morbilidade menor		Insuficiência cardíaca crônica; doença cardíaca isquêmica,	Insuficiência renal; insuficiência hepática; Cancro com

			morbilidade major	metástases
Diagnóstico	Síndrome Mallory-Weiss	Outros diagnósticos	Malignidade Gastrointestinal	
Evidências de Hemorragia	-		Sangue, vaso a esvair sangue, coágulo aderente	

A Complete Rockall Score faz uso de ambas variáveis (clínicas e endoscópicas) para prevenir riscos de ressangramentos e morte (vai de 0 a 11).

Assim sendo, a primeira e a terceira são ferramentas validadas e úteis em pacientes que apresentem hemorragias agudas do trato GI superior, uma vez que ambas selecionam características comuns, incluindo a determinação de estado hemodinâmico e doenças coexistentes, e podem reduzir a necessidade de avaliação endoscópica urgente em pacientes de baixo risco (Beals, 2009; Blatchford, Murray e Blatchford, 2000; Das e Wang, 2004; Rockall *et al.*, 1996).

Numa endoscopia inicial, as lesões de elevado risco são observadas em aproximadamente $\frac{1}{3}$ ou $\frac{1}{2}$ dos pacientes, com taxas de recidivas hemorrágicas entre os 22 e os 55%, se a úlcera não for tratada endoscopicamente. Uma endoscopia precoce (feita nas primeiras 24 horas após a apresentação do doente) é de extrema importância e pode evitar a necessidade de transfusões sanguíneas e reduzir o tempo de internamento hospitalar em doentes de elevado risco. Permite também uma alta médica segura em pacientes classificados como de baixo risco, reduzindo assim os custos associados a recursos hospitalares (Carbonell *et al.*, 2006; Spiegel, Vakil e Ofman, 2001). Os objetivos de uma endoscopia precoce assentam na identificação do foco hemorrágico e na administração da terapia endoscópica se requerida. Recomenda-se o tratamento nas primeiras 72 horas após apresentação do doente, uma vez que este é o período de maior risco de ocorrência de uma hemorragia recorrente (Cheng e Sheu, 2011; Freeman *et al.*, 1993; Lau *et al.*, 1998). A figura a baixo representada (Figura 20) mostra o aspeto

endoscópico da mucosa gástrica consoante o risco de uma hemorragia recorrente e a sua prevalência em percentagem.

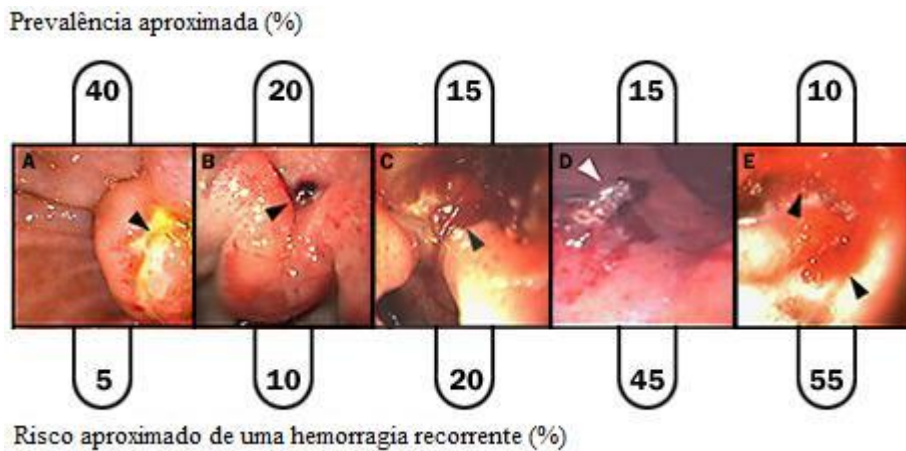


Figura 21: Prevalência e risco de hemorragia recorrente; A – base limpa; B- zona lisa; C- coágulo aderente; D- vaso sanguíneo visível; E- hemorragia ativa. (adaptado de <http://www.jhmicall.org>).

Nos últimos anos a farmacoterapia das úlceras hemorrágicas do trato GI superior tem-se focado no uso de IBPs. A inibição da produção de ácido gástrico e o aumento e manutenção do pH da mucosa gástrica, para 6 ou mais, pode promover a estabilidade de coagulação e diminuir, assim, a probabilidade de recidiva da hemorragia (Lin, 2010; Metz *et al.*, 2006).

O uso de ARH₂ em pacientes com úlceras pépticas hemorrágicas não demonstrou melhoria significativa nos resultados obtidos, provavelmente devido ao desenvolvimento de tolerância farmacológica (Levine *et al.*, 2002).

Uma terapia com IBPs via IV após terapia endoscópica inicial mostrou-se mais eficaz e com menos custos associados quando comparada a terapias alternativas (Barkun *et al.*, 2004; Beals, 2009; Lau *et al.*, 2000; Mostaghni, Hashemi e Heydari, 2001; Ramakrishnan e Salinas, 2007; Spiegel *et al.*, 2006).

A cirurgia permanece uma abordagem segura e efetiva em doentes com hemorragias incontroláveis (nos quais a estabilidade hemodinâmica não é conseguida através da reposição do volume intravascular por fluídos cristaloides ou produtos hematológicos). O objetivo de uma cirurgia de emergência é controlar a hemorragia quando a terapia endoscópica não está disponível ou falhou (Imhof *et al.*, 2003; Millat *et al.*, 1993).

Na maioria dos doentes com evidência de úlcera hemorrágica persistente ou recorrente, uma segunda tentativa de hemostasia endoscópica pode ser eficaz e pode resultar em menos complicações quando comparada com uma intervenção cirúrgica (Barkun *et al.*, 2004; Lau *et al.*, 1999). Contudo, existem exceções como no caso de úlceras com mais de 2 cm de diâmetro e em doentes com hipotensão associada a episódio hemorrágico recorrente, uma vez que nestes doentes a homeostasia endoscópica é mais dificilmente alcançada (Adler *et al.*, 2004; Lau *et al.*, 1999). Uma intervenção radiológica destina-se a doentes cuja terapia endoscópica não foi efetiva, especialmente se há potencial necessidade de intervenção cirúrgica. Uma embolização radiológica pode nem sempre proporcionar uma cicatrização permanente, mas ajuda na estabilização da condição do doente até este ser submetido a uma terapia definitiva (Ripoll *et al.*, 2004).

Após o controlo da hemorragia, a gestão da doença deve continuar baseando-se na avaliação da erradicação da bactéria e devem ser adotadas estratégias para prevenir a ocorrência de novas úlceras pépticas hemorrágicas induzidas por fármacos (Beals, 2009).

2. Úlcera Péptica Perfurada

A úlcera péptica perfurada (Figura 22) exige internamento hospitalar e exige intervenção cirúrgica urgente. A utilização de fármacos com uma potente ação anti-ulcerosa e a erradicação da infeção por *H. pylori*, tem contribuído para a diminuição do número dos doentes hospitalizados. A intervenção cirúrgica não só permite a verificação do diagnóstico, como confirma a localização da úlcera. (Kim *et al.*, 2012, Wysocki *et al.*, 2011).

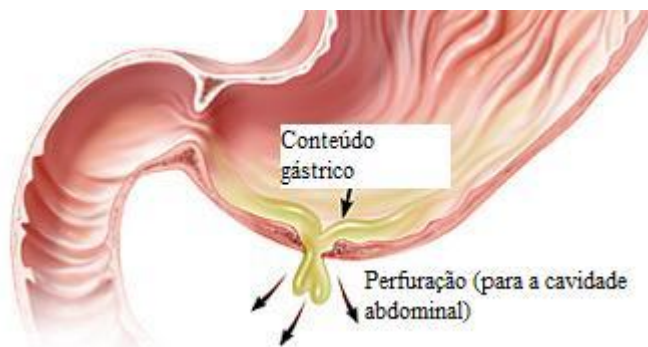


Figura 22: Úlcera Péptica Perfurada (adaptado de <http://www.jhmicall.org>).

Doentes com úlcera péptica perfurada apresentam um quadro clínico com dores abdominais súbitas e de grande intensidade, sensibilidade abdominal, assim como hemorragia gastrointestinal. Indicadores de úlceras pépticas tornam-se assim indispensáveis para um diagnóstico correto e precoce com o objetivo de melhorar os resultados clínicos da doença (Shepherd, 1970; Suriya *et al.*, 2011).

A úlcera péptica perfurada está associada a morbilidade e mortalidade significativamente elevadas, sendo que os principais problemas ocorrem devido à infeção da lesão, septicemia, derrame no local de reparação e problemas a nível pulmonar (Lohsiriwat, Prapasrivorakul e Lohsiriwat, 2009). A ocorrência de um choque pré-operatório e uma perfuração de longa duração (≥ 24 horas) são fatores de risco importantes na morbilidade e mortalidade pós-operatória em úlceras pépticas perfuradas. O sexo masculino está mais associado ao desenvolvimento deste tipo de complicações (71.4 - 94.5% dos casos de doentes com úlceras pépticas perfuradas são homens), contudo o número de casos em mulheres tem vindo a aumentar. A taxa de morbilidade é significativamente mais elevada em doentes do sexo feminino do que no sexo masculino e doentes do sexo feminino são um fator de risco para complicações no pós-operatório (Kim *et al.*, 2012).

Para além do género, a idade é um fator importante no prognóstico de úlceras pépticas perfuradas. Doentes com idade superior a 65 apresentam uma taxa de mortalidade no pós-operatório significativamente superior quando comparados a doentes mais jovens. Isto deve-se ao facto de haver grande probabilidade de comorbilidades nos idosos, o que não acontece tão frequentemente nos doentes mais jovens. Cerca de 11.5%-40,9% dos doentes com úlceras pépticas perfuradas apresentam comorbilidades. Em contraste, não existe nenhuma relação entre o aumento da taxa de morbilidade no pós-operatório e a presença de comorbilidades em doentes com úlceras pépticas perfuradas (Thorsen *et al.*, 2013).

Uma das desvantagens do tratamento cirúrgico é o tempo de cirurgia necessário, que é relativamente prolongado, o que, para além de ser pouco recomendável em doentes hemodinamicamente instáveis, se traduz num custo elevado (Katkhouda *et al.*, 1999; Lau, 2002; Lunevicius e Morkevicius, 2005; Lunevicius e Morkevicius, 2005; Millat, Fingerhut e Borie, 2000).

A úlcera péptica perfurada é uma patologia na qual a reparação por laparoscopia parece ser uma opção vantajosa e eficaz na sua cicatrização. Esta técnica permite, não só a identificação do local e patologia da lesão, como permite também o fechamento desta e lavagem peritoneal através de uma pequena incisão abdominal. Contudo, nem todos os pacientes são apropriados para este tipo de intervenção cirúrgica (Druart *et al.*, 1997; Lau, 2002).

Uma vez que a laparoscopia não é recomendada a todos os doentes com úlceras pépticas perfuradas, é necessário uma prévia seleção destes doentes e avaliar aqueles que se apresentam como bons candidatos (Lau, 2002). Para tal, utiliza-se a escala de Boey, classificada de 0 a 3, sendo que o nível 3 indica os doentes que apresentam o risco cirúrgico mais elevado. A laparoscopia apenas é considerada segura em doentes que se encontram no nível 0 e 1 na escala de Boey. Outras contra-indicações são a idade superior a 70 e uma perfuração maior que 10mm de diâmetro (Lagoo *et al.*, 2002; Lohsiriwat, Prapasrivorakul e Lohsiriwat, 2009; Lunevicius e Morkevicius, 2005).

Este método cirúrgico é vantajoso e eficiente no tratamento de úlceras pépticas perfuradas, mas é uma intervenção exigente a nível técnico, requerendo um cirurgião qualificado e experiente neste tipo de procedimento (Song *et al.*, 2008).

3. Obstrução Crónica

Doentes com úlceras recorrentes duodenais ou no canal pilórico podem desenvolver estenose como resultado de episódios de inflamação aguda, edema e espasmo alternados por mecanismos de fibrose e cicatrização. Os sintomas que sugerem obstrução são: episódios recorrentes de emese (com elevada quantidade de alimentos não digeridos); distensão persistente ou sensação de enfiamento após a ingestão de alimentos e rápida sensação de saciedade; perda de peso, desidratação e alcalose metabólica hipoclorémica e hipocalémia. Pode-se ainda observar a presença de uma massa epigástrica representando o estômago dilatado com peristaltismo gástrico visível.

Uma radiografia gastroduodenal é recomendada para a determinação do local, causa e grau de obstrução. É importante descartar desde logo a possibilidade de malignidade que é uma causa comum de obstrução.

A obstrução responde bem a uma descompressão nasogástrica, administração de ARH₂ ou de IBPs e à erradicação da *H. pylori*. Os agentes pró-cinéticos devem ser evitados. Para além da terapia farmacológica, a dilatação com um balão endoscópico ou uma intervenção cirúrgica são opções válidas para aliviar a obstrução crónica (Ramakrishnan e Salinas, 2009).

Assim sendo, o tratamento inicial nestes casos é médico. Deve-se recorrer a uma terapia antissecretora potente e a uma sonda nasogástrica aberta em frasco para a reversão de edemas ligados a atividade ulcerosa. A alimentação parentérica total está indicada quando o quadro nutricional do doente é deficiente, ou quando o tempo esperado para a resolução do edema for longo. A reversão da obstrução com o tratamento médico ocorre geralmente em cerca de uma semana. Contudo, no caso de úlceras ativas, esta regressão pode ser mais longa, podendo demorar entre 4 a 8 semanas. Deve, por isso, adiar-se a cirurgia o mais possível até se esgotar a possibilidade de cicatrização com a resolução do processo inflamatório (Rohde e Osvaldt, 2011).

VIII. Conclusão

A úlcera péptica é uma patologia que, pela sua frequência em Portugal e em outros países desenvolvidos, merece atenção especial. Apesar de, nas últimas décadas, se ter assistido a uma diminuição na sua incidência, esta patologia continua prevalente e com complicações associadas, às quais estão relacionadas taxas de morbilidade e mortalidade relativamente elevadas. O aumento no conhecimento da fisiopatologia da doença e o desenvolvimento de alternativas terapêuticas de grande eficácia tiveram grande impacto no tratamento de úlceras pépticas, nomeadamente no que toca ao tratamento cirúrgico. Hoje em dia, a cirurgia é o tipo de tratamento usado apenas como último recurso, quando todos os outros tratamentos disponíveis para cura desta patologia se tiverem esgotado (Rohde e Osvaldt, 2011).

Um problema atual, e que merece atenção redobrada, é o facto das resistências por parte da bactéria *H. pylori* aos antibióticos usados na terapêutica continuarem a aumentar. Isto faz com que o controlo da doença seja mais difícil, tornando-se necessário realizar testes bacteriológicos para avaliar a capacidade de ação dos antibióticos na bactéria, o que, consequentemente, acarreta custos acrescidos no tratamento de úlceras pépticas (Sugimoto e Yamaoka, 2009).

O facto de uma úlcera péptica poder malignar e de estar estabelecido que a infeção pela *H. pylori* está também subjacente ao desenvolvimento de cancro gástrico, torna o diagnóstico desta patologia um passo de extrema importância. Não obstante os avanços na medicina e um aumento no número de estudos e conhecimento desta patologia, hoje em dia, não existe ainda nenhum tratamento simples e 100% eficaz. O que é hoje mundialmente aceite é o uso de IBPs em associação com uma terapia antibacteriana (Sachs e Scott, 2012; Maaroos *et al.*, 2004).

Para que o tratamento resulte é importante uma correta adesão à terapêutica, onde os papéis do médico e do farmacêutico se mostram indispensáveis, uma vez que devem sensibilizar o doente para uma toma correta e contínua de todos os medicamentos.

IX. Bibliografia

(2002). Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. *Gut*, 51 Suppl 4, pp. iv1-6.

Adler, D. G., *et al.* (2004). ASGE guideline: The role of endoscopy in acute non-variceal upper-GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc*, 60, pp. 497-504.

Ainsworth, M. A., *et al.* (1993). Cigarette smoking inhibits acid-stimulated duodenal mucosal bicarbonate secretion. *Ann Intern Med*, 119, pp. 882-886.

Aljebreen, A. M., Fallone, C. A. e Barkun, A. N. (2004). Nasogastric aspirate predicts high-risk endoscopic lesions in patients with acute upper-GI bleeding. *Gastrointest Endosc*, 59, pp. 172-178.

Amano, Y., *et al.* (2011). Interobserver variation in the endoscopic diagnosis of gastroduodenal ulcer scars: implications for clinical management of NSAIDs users. *BMC Res Notes*, 4, pp. 409.

Amjad, N., *et al.* (2010). Clinical significance of *Helicobacter pylori* cagA and iceA genotypic status. *World J Gastroenterol*, 16, pp. 4443-4447.

Arakawa, T., *et al.* (2012). Quality of ulcer healing in gastrointestinal tract: its pathophysiology and clinical relevance. *World J Gastroenterol*, 18, pp. 4811-4822.

Argent, R. H., *et al.* (2004). Determinants and consequences of different levels of CagA phosphorylation for clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, 127, pp. 514-523.

Aro, P., *et al.* (2006). Peptic ulcer disease in a general adult population: the Kalixanda study: a random population-based study. *Am J Epidemiol*, 163, pp. 1025-1034.

Arosa, F., Cardoso, E. e Pacheco, F. (2007). *Fundamentos de Imunologia*. Lisboa, Lidel.

Baradarian, R., *et al.* (2004). Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decreases mortality. *Am J Gastroenterol*, 99, pp. 619-622.

Barkun, A., Bardou, M. e Marshall, J. K. (2003). Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med*, 139, pp. 843-857.

Barkun, A., *et al.* (2004). The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): Endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *Am J Gastroenterol*, 99, pp. 1238-1246.

- Barkun, A. N., *et al.* (2004). High-dose intravenous proton pump inhibition following endoscopic therapy in the acute management of patients with bleeding peptic ulcers in the USA and Canada: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther*, 19, pp. 591-600.
- Basso, D., *et al.* (2008). Clinical relevance of *Helicobacter pylori* cagA and vacA gene polymorphisms. *Gastroenterology*, 135, pp. 91-99.
- Beales, I. L. (2009). Recent advances in peptic ulcer bleeding. *F1000 Med Rep*, 1, pp.
- Blaser, M. J. e Atherton, J. C. (2004). *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J Clin Invest*, 113, pp. 321-333.
- Blatchford, O., Murray, W. R. e Blatchford, M. (2000). A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet*, 356, pp. 1318-1321.
- Brenner, H., *et al.* (1999). Alcohol consumption and *Helicobacter pylori* infection: results from the German National Health and Nutrition Survey. *Epidemiology*, 10, pp. 214-218.
- Brunton, L., Chabner, B. e Knollmann. (2012). *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman*. São Paulo, AMGH Editora.
- Cairns, J. A. (2007). The coxibs and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a current perspective on cardiovascular risks. *Can J Cardiol*, 23, pp. 125-131.
- Campbell, D. J. e Ziegler, S. F. (2007). FOXP3 modifies the phenotypic and functional properties of regulatory T cells. *Nat Rev Immunol*, 7, pp. 305-310.
- Carbonell, N., *et al.* (2006). Erythromycin infusion prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. *Am J Gastroenterol*, 101, pp. 1211-1215.
- Cheng, H. C. e Sheu, B. S. (2011). Intravenous proton pump inhibitors for peptic ulcer bleeding: Clinical benefits and limits. *World J Gastrointest Endosc*, 3, pp. 49-56.
- Das, A. e Wong, R. C. (2004). Prediction of outcome of acute GI hemorrhage: a review of risk scores and predictive models. *Gastrointest Endosc*, 60, pp. 85-93.
- Druart, M. L., *et al.* (1997). Laparoscopic repair of perforated duodenal ulcer. A prospective multicenter clinical trial. *Surg Endosc*, 11, pp. 1017-1020.
- Ebule, I. A., Longdoh, A. N. e Paloheimo, I. L. *Helicobacter pylori* infection and atrophic gastritis. *Afr Health Sci*, 13, pp. 112-117.
- Fauci, A. *et al.* (2011). *Harrison Manual de Medicina*. Porto Alegre RS, AMGH Editora, p.834.

- Fischbach, W., *et al.* (2009). *Helicobacter pylori* and gastroduodenal ulcer disease. *Dtsch Arztebl Int*, 106, pp. 801-808.
- Freeman, M. L., *et al.* (1993). The non-bleeding visible vessel versus the sentinel clot: natural history and risk of rebleeding. *Gastrointest Endosc*, 39, pp. 359-366.
- Gatta, L., *et al.* (2004). Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on ¹³C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*, 99, pp. 823-829.
- Gill, J. M., Player, M. S. e Metz, D. C. (2011). Balancing the risks and benefits of proton pump inhibitors. *Ann Fam Med*, 9, pp. 200-202.
- Gisbert, J. P. e Pajares, J. M. (2004). Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter*, 9, pp. 347-368.
- Goh, K. L., *et al.* (2011). Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter*, 16 Suppl 1, pp. 1-9.
- Goodwin, R. D. e Stein, M. B. (2002). Generalized anxiety disorder and peptic ulcer disease among adults in the United States. *Psychosom Med*, 64, pp. 862-866.
- Graham, D. Y., *et al.* (2003). Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol*, 98, pp. 1005-1009.
- Graham, D. Y., *et al.* (2003). Early events in proton pump inhibitor-associated exacerbation of corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*, 17, pp. 193-200.
- Grant, B. F., *et al.* (2004). Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*, 61, pp. 807-816.
- Hasin, D. S., *et al.* (2005). Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*, 62, pp. 1097-1106.
- Heidelbaugh, J. J., *et al.* (2012). Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Therap Adv Gastroenterol*, 5, pp. 219-232.
- Heiligenstein, E. e Smith, S. S. (2006). Smoking and mental health problems in treatment-seeking university students. *Nicotine Tob Res*, 8, pp. 519-523.
- Higashi, H., *et al.* (2002). Biological activity of the *Helicobacter pylori* virulence factor CagA is determined by variation in the tyrosine phosphorylation sites. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99, pp. 14428-14433.
- Hopkins, R. J., Girardi, L. S. e Turney, E. A. (1996). Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology*, 110, pp. 1244-1252.

- Hopkins, R. J., *et al.* (1990). Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Seventh-Day Adventists and other groups in Maryland. Lack of association with diet. *Arch Intern Med*, 150, pp. 2347-2348.
- Howson, W. (2010). Upper gastrointestinal endoscopy in Malawi: an opportunity. *Malawi Med J*, 22, pp. 124-125.
- Huang, J. Q., Sridhar, S. e Hunt, R. H. (2002). Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*, 359, pp. 14-22.
- Imhof, M., *et al.* (2003). Endoscopic versus operative treatment in high-risk ulcer bleeding patients - results of a randomised study. *Langenbecks Arch Surg*, 387, pp. 327-336.
- Isenberg, J. I., *et al.* (1987). Impaired proximal duodenal mucosal bicarbonate secretion in patients with duodenal ulcer. *N Engl J Med*, 316, pp. 374-379.
- Jensen, D. M., *et al.* (2002). Randomized trial of medical or endoscopic therapy to prevent recurrent ulcer hemorrhage in patients with adherent clots. *Gastroenterology*, 123, pp. 407-413.
- Kamradt, T. e Mitchison, N. A. (2001). Tolerance and autoimmunity. *N Engl J Med*, 344, pp. 655-664.
- Katkhouda, N., *et al.* (1999). Laparoscopic repair of perforated duodenal ulcers: outcome and efficacy in 30 consecutive patients. *Arch Surg*, 134, pp. 845-848; discussion 849-850.
- Katzung, B. (2007). *Farmacologia básica clinica*. Porto Alegre RS, AMGH Editora.
- Kim, J. M., *et al.* Analysis of risk factors for postoperative morbidity in perforated peptic ulcer. *J Gastric Cancer*, 12, pp. 26-35.
- Ko, J. K. e Cho, C. H. (2000). Alcohol drinking and cigarette smoking: a "partner" for gastric ulceration. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*, 63, pp. 845-854.
- Lagoo, S., *et al.* (2002). The sixth decision regarding perforated duodenal ulcer. *JSLS*, 6, pp. 359-368.
- Laine, L. e Peterson, W. L. (1994). Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med*, 331, pp. 717-727.
- Lanas, A. I., *et al.* (1995). Non-steroidal anti-inflammatory drugs and prostaglandin effects on pepsinogen secretion by dispersed human peptic cells. *Gut*, 36, pp. 657-663.
- Lau, J. Y., *et al.* (1998). The evolution of stigmata of hemorrhage in bleeding peptic ulcers: a sequential endoscopic study. *Endoscopy*, 30, pp. 513-518.

- Lau, J. Y., *et al.* (1999). Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N Engl J Med*, 340, pp. 751-756.
- Lau, J. Y., *et al.* (2000). Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med*, 343, pp. 310-316.
- Lau, W. Y. (2002). Perforated peptic ulcer: open versus laparoscopic repair. *Asian J Surg*, 25, pp. 267-269.
- Lehours, P., *et al.* (2003). Which test to use to detect *Helicobacter pylori* infection in patients with low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma? *Am J Gastroenterol*, 98, pp. 291-295.
- Letley, D. P., *et al.* (2003). Determinants of non-toxicity in the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *J Biol Chem*, 278, pp. 26734-26741.
- Levenstein, S., Kaplan, G. A. e Smith, M. W. (1997). Psychological predictors of peptic ulcer incidence in the Alameda County Study. *J Clin Gastroenterol*, 24, pp. 140-146.
- Levine, J. E., *et al.* (2002). Meta-analysis: the efficacy of intravenous H₂-receptor antagonists in bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther*, 16, pp. 1137-1142.
- Lim, C. H., *et al.* (2006). The outcome of suspected upper gastrointestinal bleeding with 24-hour access to upper gastrointestinal endoscopy: a prospective cohort study. *Endoscopy*, 38, pp. 581-585.
- Lin, H. J. (2010). Role of proton pump inhibitors in the management of peptic ulcer bleeding. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 1, pp. 51-53.
- Ljubicic, N., *et al.* (2012). Endoclips vs large or small-volume epinephrine in peptic ulcer recurrent bleeding. *World J Gastroenterol*, 18, pp. 2219-2224.
- Lohsiriwat, V., Prapasrivorakul, S. e Lohsiriwat, D. (2009). Perforated peptic ulcer: clinical presentation, surgical outcomes, and the accuracy of the Boey scoring system in predicting postoperative morbidity and mortality. *World J Surg*, 33, pp. 80-85.
- López, I., Pozo, J. e Gutiérrez, J. *Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre úlcera péptica*. Granada, p.6.
- Lundgren, A., *et al.* (2005). Mucosal FOXP3-expressing CD4⁺ CD25^{high} regulatory T cells in *Helicobacter pylori*-infected patients. *Infect Immun*, 73, pp. 523-531.
- Lunevicius, R. e Morkevicius, M. (2005). Comparison of laparoscopic versus open repair for perforated duodenal ulcers. *Surg Endosc*, 19, pp. 1565-1571.
- Lunevicius, R. e Morkevicius, M. (2005). Management strategies, early results, benefits, and risk factors of laparoscopic repair of perforated peptic ulcer. *World J Surg*, 29, pp. 1299-1310.

- Luo, J. C., *et al.* (2011). Incidence of bleeding from gastroduodenal ulcers in patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis. *CMAJ*, 183, pp. E1345-1351.
- Maaroos, H. I., *et al.* (2004). The diagnostic value of endoscopy and *Helicobacter pylori* tests for peptic ulcer patients in late post-treatment setting. *BMC Gastroenterol*, 4, pp. 27.
- Mabe, K., *et al.* (2009). Does *Helicobacter pylori* eradication therapy for peptic ulcer prevent gastric cancer? *World J Gastroenterol*, 15, pp. 4290-4297.
- Malfertheiner, P., *et al.* (2007). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*, 56, pp. 772-781.
- Manguso, F., *et al.* (2011). *Helicobacter pylori* infection in bleeding peptic ulcer patients after non-steroidal antiinflammatory drug consumption. *World J Gastroenterol*, 17, pp. 4509-4516.
- Marshall, B. J. e Warren, J. R. (1984). Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, 1, pp. 1311-1315.
- Mccoll, K. E., *et al.* (1997). The *Helicobacter pylori* breath test: a surrogate marker for peptic ulcer disease in dyspeptic patients. *Gut*, 40, pp. 302-306.
- Metz, D. C., *et al.* (2006). Lansoprazole regimens that sustain intragastric pH > 6.0: an evaluation of intermittent oral and continuous intravenous infusion dosages. *Aliment Pharmacol Ther*, 23, pp. 985-995.
- Millat, B., Fingerhut, A. e Borie, F. (2000). Surgical treatment of complicated duodenal ulcers: controlled trials. *World J Surg*, 24, pp. 299-306.
- Millat, B., *et al.* (1993). Emergency surgical treatment for bleeding duodenal ulcer: oversewing plus vagotomy versus gastric resection, a controlled randomized trial. French Associations for Surgical Research. *World J Surg*, 17, pp. 568-573; discussion 574.
- Mostaghni, A. A., Hashemi, S. A. e Heydari, S. T. (2011). Comparison of oral and intravenous proton pump inhibitor on patients with high risk bleeding peptic ulcers: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Iran Red Crescent Med J*, 13, pp. 458-463.
- Papamichael, K. X., *et al.* (2009). *Helicobacter pylori* infection and endocrine disorders: is there a link? *World J Gastroenterol*, 15, pp. 2701-2707.
- Peptic Ulcer disease. [Em linha]. Disponível em https://www.jhmicall.org/GDL_Disease.aspx?CurrentUDV=31&GDL_Cat_ID=BB532D8A-43CB-416C-9FD2-A07AC6426961&GDL_Disease_ID=80AD1118-6659-4B04-B560-71B95E3B7FA9>. [Consultado em 23/08/2013].

- Polk, D. B. e Peek, R. M., Jr. (2010). *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. *Nat Rev Cancer*, 10, pp. 403-414.
- Ramakrishnan, K. e Salinas, R. C. (2007). Peptic ulcer disease. *Am Fam Physician*, 76, pp. 1005-1012.
- Rang, H. *et al.* (2007). *Rang and Dale's Pharmacology*. Londres, Elsevier.
- Ricciotti, E. e Fitzgerald, G. A. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 31, pp. 986-1000.
- Ripoll, C., *et al.* (2004). Comparison of transcatheter arterial embolization and surgery for treatment of bleeding peptic ulcer after endoscopic treatment failure. *J Vasc Interv Radiol*, 15, pp. 447-450.
- Robinson, K., *et al.* (2008). *Helicobacter pylori*-induced peptic ulcer disease is associated with inadequate regulatory T cell responses. *Gut*, 57, pp. 1375-1385.
- Rockall, T. A., *et al.* (1996). Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut*, 38, pp. 316-321.
- Rohde, L., Osvaldt, A. (2011). *Rotinas em Cirurgia digestiva*. Porto Alegre RS, Artmed, p.125.
- Sachs, G. e Scott, D. R. (2012). *Helicobacter pylori*: Eradication or Preservation. *F1000 Med Rep*, 4, pp. 7.
- Sachs, G., *et al.* (2003). The gastric biology of *Helicobacter pylori*. *Annu Rev Physiol*, 65, pp. 349-369.
- Seeley, R., Stephens, T. e Tate, P. (2003). *Anatomia e Fisiologia*. Loures, Lusociência.
- Shepherd, J. A. (1970). Perforated peptic ulcer. *Nurs Times*, 66, pp. 1299-1304.
- Shin, J. M. e Sachs, G. (2008). Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*, 10, pp. 528-534.
- Silva, F. M., *et al.* (2008). Short-term triple therapy with azithromycin for *Helicobacter pylori* eradication: low cost, high compliance, but low efficacy. *BMC Gastroenterol*, 8, pp. 20.
- Sojka, D. K., Huang, Y. H. e Fowell, D. J. (2008). Mechanisms of regulatory T-cell suppression - a diverse arsenal for a moving target. *Immunology*, 124, pp. 13-22.
- Song, K. Y., *et al.* (2008). Laparoscopic repair of perforated duodenal ulcers: the simple "one-stitch" suture with omental patch technique. *Surg Endosc*, 22, pp. 1632-1635.
- Spiegel, B. M., *et al.* (2006). The cost-effectiveness and budget impact of intravenous versus oral proton pump inhibitors in peptic ulcer hemorrhage. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 4, pp. 988-997.

- Spiegel, B. M., Vakil, N. B. e Ofman, J. J. (2001). Endoscopy for acute nonvariceal upper gastrointestinal tract hemorrhage: is sooner better? A systematic review. *Arch Intern Med*, 161, pp. 1393-1404.
- Stanley, A. J. (2012). Update on risk scoring systems for patients with upper gastrointestinal haemorrhage. *World J Gastroenterol*, 18, pp. 2739-2744.
- Sugimoto, M. e Yamaoka, Y. (2009). Virulence factor genotypes of *Helicobacter pylori* affect cure rates of eradication therapy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 57, pp. 45-56.
- Suriya, C., *et al.* (2011). Diagnostic indicators for peptic ulcer perforation at a tertiary care hospital in Thailand. *Clin Exp Gastroenterol*, 4, pp. 283-289.
- Suzuki, R. B., *et al.* (2012). Different risk factors influence peptic ulcer disease development in a Brazilian population. *World J Gastroenterol*, 18, pp. 5404-5411.
- Talarico, S., *et al.* (2009). Pediatric *Helicobacter pylori* isolates display distinct gene coding capacities and virulence gene marker profiles. *J Clin Microbiol*, 47, pp. 1680-1688.
- Tham, T. C., James, C. e Kelly, M. (2006). Predicting outcome of acute non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage without endoscopy using the clinical Rockall Score. *Postgrad Med J*, 82, pp. 757-759.
- Thomson, A. B., *et al.* (2010). Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol*, 16, pp. 2323-2330.
- Thorsen, K., *et al.* (2013). Epidemiology of perforated peptic ulcer: age- and gender-adjusted analysis of incidence and mortality. *World J Gastroenterol*, 19, pp. 347-354.
- Torres, V. J., McClain, M. S. e Cover, T. L. (2004). Interactions between p-33 and p-55 domains of the *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin (VacA). *J Biol Chem*, 279, pp. 2324-2331.
- Wang, C. Y., *et al.* Rockall score in predicting outcomes of elderly patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol*, 19, pp. 3466-3472.
- Weil, J., *et al.* (2000). Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut*, 46, pp. 27-31.
- Wysocki, A., *et al.* (2011). Changes in the localization of perforated peptic ulcer and its relation to gender and age of the patients throughout the last 45 years. *World J Surg*, 35, pp. 811-816.
- Yang, Z. M., Chen, W. W. e Wang, Y. F. Gene expression profiling in gastric mucosa from *Helicobacter pylori*-infected and uninfected patients undergoing chronic superficial gastritis. *PLoS One*, 7, pp. e33030.